

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Файкомпа®

Регистрационный номер: ЛП-002200

Торговое название: Файкомпа®

Международное непатентованное название: Перампанел

Химическое название: 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрила гидрат (4:3)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с дозировкой 2/4/6/8/10/12 мг содержит:
Действующее вещество: перампанел 2,0/4,0/6,0/8,0/10,0/12,0 мг (в пересчете на безводное вещество).

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

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

Описание

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

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

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

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX22

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Перампанел является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат-(AMPA) глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах.

Глутамат — главный возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), играющий важную роль в патогенезе ряда неврологических заболеваний, вызванных перевозбуждением нейронов.

Предполагается, что активация AMPA-рецепторов глутаматом отвечает за наиболее быструю возбуждающую синаптическую передачу в головном мозге.

В исследованиях *in vitro*, перампанел не конкурировал с AMPA за связывание с рецептором AMPA, однако он вытеснялся из связывания неконкурентными антагонистами AMPA рецепторов. Это указывает на то, что перампанел является неконкурентным антагонистом AMPA рецепторов.

В исследованиях *in vitro* перампанел ингибировал AMPA-индуцированное (но не N-метил-D-аспаратат (NMDA) индуцированное) повышение внутриклеточной концентрации кальция. *In vivo* перампанел значительно увеличивал латентный период в AMPA-индуцированной модели эпилептического приступа.

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

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

Влияние на настроение и скорость реакции на внешнее воздействие. Скорость реакции на внешнее воздействие (возбудимость) у здоровых добровольцев, получавших перампанел в дозах от 4 мг до 12 мг в сутки, дозозависимо снижалась. Ухудшение настроения у добровольцев отмечалось только на фоне приема 12 мг/сутки, изменения настроения были незначительными и отражали общее снижение скорости реакции на внешнее воздействие.

Многократный прием перампанела в суточной дозе 12 мг усиливал ухудшающий эффект алкоголя на бдительность и скорость реакции на внешнее воздействие и повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии по результатам 5-ти балльной шкалы оценки Профиля Эмоционального состояния.

Влияние на электрофизиологические параметры сердца.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Парциальные эпилептические приступы

Эффективность препарата Файкомпа[®] при парциальных приступах была установлена в ходе трех 19-недельных рандомизированных двойных-слепых плацебо-

контролируемых многоцентровых исследований у взрослых и подростков с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторичной генерализации, адекватно не контролируемых другими (от одного до комбинации из трех) противоэпилептическими препаратами (ПЭП). В течение 6-недельного базового периода пациенты должны были иметь более 5 приступов, период без приступов, не должен был превышать 25 дней. В трех данных исследованиях пациенты имели среднюю продолжительность заболевания 21,06 лет. От 85,3 до 89,1 % пациентов принимали 2 или 3 ПЭП с или без сопутствующей стимуляции блуждающего нерва.

В первых двух исследованиях препарат Файкомпа® в суточных дозах 8 и 12 мг, а в третьем — в суточных дозах 2, 4 и 8 мг сравнивали с плацебо.

Во всех трех исследованиях, после 6-недельного базового периода, проводившегося до рандомизации и необходимого для установления базовой частоты эпилептических приступов, пациенты были рандомизированы и получали титрованные до рандомизированных значений дозы. Во время периода титрования во всех трех исследованиях лечение начиналось с дозы 2 мг/сутки, которая увеличивалась еженедельно на 2 мг/сутки до достижения целевой дозы. Пациенты с непереносимыми побочными эффектами могли оставаться на той же дозе или их доза снижалась до ранее хорошо переносимой дозы. Во всех трех исследованиях за периодом титрования следовал поддерживающий период, который длился 13 недель и в течение которого пациенты должны были получать постоянную дозу препарата Файкомпа®.

Согласно объединенным результатам трех исследований доля 50 % ответа составила соответственно 19 % для группы плацебо, 29 % для дозировки 4 мг, 35 % для 8 мг и 35 % для 12 мг. Статистически значимое снижение частоты приступов за 28 дней в сравнении с плацебо было показано для дозировок от 4 до 12 мг в сутки при однократном приеме.

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

Клинически значимое улучшение контроля над приступами наблюдалось при однократном приеме 4 мг препарата Файкомпа® в сутки, и увеличивалось при повышении суточной дозы до 8 мг. При увеличении суточной дозы до 12 мг не наблюдалось дополнительного повышения эффективности препарата по сравнению с дозой 8 мг в отношении всей популяции пациентов. Повышение эффективности препарата Файкомпа® в дозе 12 мг отмечалось только у пациентов, резистентных к дозе 8 мг.

Клинически значимое снижение частоты приступов относительно плацебо достигалось уже на второй неделе после достижения суточной дозы 4 мг.

97 % (1186) пациентов, завершивших рандомизированные исследования, были включены в открытое продленное исследование, в котором они принимали перампанел не менее 1 года в средней суточной дозе 10,05 мг.

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

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Эффективность препарата Файкомпа® в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у 164 пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией была установлена в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. В исследование включались пациенты, принимавшие стабильные дозы от 1 до 3 ПЭП и имевшие, по крайней мере, 3 первично-генерализованных тонико-клонических приступа на протяжении 8-недельного базового периода. Подбор дозы до целевого значения 8 мг/сутки или до наивысшей переносимой дозы проходил на протяжении 4 недель. Поддерживающий период составлял 13 недель на уровне последней достигнутой дозы в конце периода титрования. Общий период лечения составил 17 недель. Исследуемый препарат принимался один раз в сутки.

Доля 50 %-ного ответа при первично-генерализованных тонико-клонических приступах составила 64,2 % в группе перампанела и 39,5 % в группе плацебо. Снижение медианы частоты первично-генерализованных тонико-клонических приступов за 28 дней составило 76,47 % в группе перампанела и 38,38 % в группе плацебо. Расчетное различие эффективности лечения в группе перампанела и плацебо составило 30,81 %, что указывает на значительное улучшение в снижении частоты развития первично-генерализованных тонико-клонических приступов в группе перампанела по сравнению с группой плацебо.

Открытое продленное исследование

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

В исследовании участвовали 22 подростка в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты, полученные у подростков, были сходными с результатами, полученными во взрослой популяции.

Фармакокинетика

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

Всасывание

При приеме внутрь перампанел быстро и полностью всасывается, эффект «первого прохождения» через печень незначителен. Прием пищи не влияет на степень всасывания, но замедляет его скорость. По сравнению с приемом натощак при одновременном приеме препарата с пищей, максимальная концентрация перампанела в плазме снижается, а время ее достижения увеличивается на 2 ч.

Распределение

Данные исследований *in vitro* указывают на то, что перампанел примерно на 95 % связывается с белками плазмы. *In vitro* было показано, что перампанел не является ни субстратом, ни значимым ингибитором транспортных пептидов органических анионов (ОАТР) 1В1 и 1В3, переносчиков органических анионов (ОАТ) 1, 2, 3 и 4, переносчиков органических катионов (ОСТ) 1, 2 и 3, а также Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Метаболизм

Перампанел в значительной степени метаболизируется путем первичного окисления и последующего глюкуронирования.

Согласно результатам исследований *in vitro* с рекомбинантным цитохромом Р450 в микросомах печени человека первичный окислительный метаболизм опосредуется изоферментами СYP3А. Однако метаболизм перампанела еще не до конца изучен, и другие его пути не могут быть исключены.

После применения радиоактивно меченого перампанела в плазме определяются лишь следовые количества его метаболитов.

Выведение

После приема радиоактивно меченого перампанела восемью здоровыми пожилыми добровольцами, 30 % радиоактивной метки обнаруживали в моче и 70 % — в кале. Выделенная радиоактивная метка, представляла собой, главным образом, смесь окисленных и конъюгированных метаболитов. В популяционном фармакокинетическом анализе сводных данных 19 клинических исследований I фазы,

средний период полувыведения ($T_{1/2}$) перампанела составил 105 ч. При одновременном применении с карбамазепином, являющимся мощным индуктором изофермента СУР3А, средний $T_{1/2}$ перампанела составлял 25 ч.

Линейность/Нелинейность

У здоровых добровольцев концентрация перампанела в плазме увеличивается прямо пропорционально дозе в интервале от 2 до 12 мг. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, получавших перампанел в дозах до 12 мг/сутки и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, между величиной дозы и концентрацией перампанела в плазме была установлена линейная зависимость.

Применение в особых группах пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетику перампанела у пациентов с почечной недостаточностью отдельно не изучали. Элиминация перампанела осуществляется почти исключительно путем образования метаболитов с последующей их быстрой экскрецией. В плазме обнаруживают только следовые количества метаболитов перампанела. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами и клиренсе креатинина 39–160 мл/мин, получавших в ходе плацебо-контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг/сутки, зависимости между клиренсом перампанела и клиренсом креатинина отмечено не было. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел в дозах до 8 мг/сутки в ходе плацебо-контролируемых исследований зависимости между клиренсом перампанела и первоначальным клиренсом креатинина отмечено не было.

Влияние пола

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

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов в возрасте от 12 до 74 лет с парциальными приступами, получавших в ходе плацебо-контролируемых исследований перампанел в дозах до 12 мг и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших перампанел до 8 мг в сутки, не было обнаружено существенного влияния возраста на клиренс перампанела.

Пациенты детского возраста

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов подросткового возраста, участвовавших в клинических исследованиях III фазы, не было обнаружено заметных отличий от общей популяции.

Исследования лекарственного взаимодействия

Оценка лекарственного взаимодействия in vitro

Ингибирование ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств

В микросомах печени человека перампанел (в концентрации 30 мкмоль/л) оказывал слабое ингибирующее воздействие на CYP2C8 и UGT1A9 среди прочих печеночных ферментов и УДФ-глюкуронилтрансфераз (УГТ).

Индукция ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств

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

Показания к применению

В составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов.

В составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше.

Противопоказания

Гиперчувствительность к перампанелу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Беременность и период лактации.

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

Дети младше 12 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

Непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохраненным детородным потенциалом и контрацепция

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим методы контрацепции, прием препарата Файкомпа® рекомендуется только в случае крайней необходимости.

Беременность

Данные по применению перампанела у беременных существенно ограничены (менее 300 случаев). Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта, но показали эмбриотоксичность в дозах, токсичных для материнского организма. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения препарата Файкомпа® при беременности.

Период грудного вскармливания

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

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

Влияние на фертильность

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

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

Способ применения и дозы

Применение у взрослых и подростков

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

Парциальные приступы

Было показано, что препарат Файкомпа® в суточных дозах от 4 до 12 мг эффективен при лечении парциальных эпилептических приступов. Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до 4-8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы препарата Файкомпа® до 12 мг/сутки с шагом 2 мг не чаще чем один раз в неделю. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить с двухнедельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела один раз в неделю (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Первично-генерализованные тонико-клонические приступы

Было показано, что препарат Файкомпа® в суточных дозах до 8 мг эффективен при лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов. Некоторым пациентам могут быть показаны более высокие дозы (до 12 мг/сутки). Прием препарата следует начинать с дозы 2 мг/сутки. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (один раз в неделю либо один раз в две недели с учетом периода полувыведения препарата) до 8 мг/сутки. В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сутки, возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сутки. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить с двухнедельными

интервалами. У пациентов, одновременно получающих ПЭП, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела один раз в неделю (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Несмотря на то, что перампанел обладает длительным периодом полувыведения, рекомендуется, как и для других ПЭП, отменять его постепенно, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты приступов.

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

В случае если пропущен прием более 1 дозы, (общая продолжительность без препарата менее чем 5 периодов полувыведения: 3 недели для пациентов, не получающих ПЭП, изменяющих метаболизм перампанела и 1 неделя для пациентов, получающих ПЭП, изменяющих метаболизм перампанела), следует рассмотреть вопрос о возобновлении приема препарата в последней принимаемой дозе.

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

Применение у детей младше 12 лет.

Безопасность и эффективность перампанела у детей младше 12 лет не установлена (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

В клинических исследованиях препарата Файкомпа[®] участвовало недостаточное количество пациентов с эпилепсией старше 65 лет для оценки различий с более молодыми пациентами. Анализ информации по безопасности у больных, принимавших перампанел, не выявил различий в профиле безопасности в зависимости от возраста. Эти данные подтверждают, что коррекция дозы перампанела в зависимости от возраста не требуется. У пожилых больных перампанел нужно применять с осторожностью (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности легкой степени коррекция дозы перампанела не требуется. Применение препарата Файкомпа[®] у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой почечной недостаточностью или пациентов, находящихся на гемодиализе, не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Повышение дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени, как и у других пациентов, производится в зависимости от клинического ответа и переносимости. Поскольку при печеночной недостаточности легкой и средней степени период полувыведения перампанела удлиняется, минимальный временной интервал перед каждым повышением дозы должен составлять две недели, а максимальная доза – не превышать 8 мг/сутки. Применение при тяжелой печеночной недостаточности не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

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

В контролируемых и неконтролируемых исследованиях с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами 68 пациентов принимали перампанел в течение 6 месяцев и 36 пациентов – на протяжении более 12 месяцев.

Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследований

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

В контролируемом клиническом исследовании III фазы с участием пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследования, отмечались у 4,9 % пациентов в группе перампанела, и у 1,2 % в группе плацебо. Нежелательной реакцией, наиболее часто приводившей к выходу из исследования, было головокружение (с частотой более 2 % и чаще, чем в группе плацебо).

Ниже перечислены нежелательные явления (НЯ), отмечавшиеся при применении перампанела, согласно системно-органным классам и частоте их встречаемости. Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений применяется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита Повышение аппетита	
Нарушения психики		Агрессия Гнев Беспокойство Спутанность сознания	Суицидальное мышление Попытка суицида
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Сонливость	Атаксия Дизартрия Нарушение равновесия Повышенная раздражительность	
Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Нечеткость зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Центральное головокружение	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине	
Общие расстройства		Нарушение походки Утомляемость	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение массы тела	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Падения	

Подростки

На основании данных клинических исследований на 196 подростках можно ожидать, что частота, характер и выраженность нежелательных реакций у них те же, что и у взрослых, за исключением агрессии, которая чаще проявлялась у подростков, чем у взрослых.

Извещение о нежелательных реакциях

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

Передозировка

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

Специфического антидота не существует. Показана общая поддерживающая терапия, включающая мониторинг жизненных показателей и клинического статуса пациента. Учитывая длительный период полувыведения перампанела, его эффекты могут иметь большую продолжительность по времени. Из-за низкого почечного клиренса перампанела проведение специальных процедур, таких как форсированный диурез, гемодиализ или гемоперфузия, малоэффективно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Файкомпа[®] не является мощным индуктором или ингибитором цитохрома P450 или УГТ.

Пероральные контрацептивные средства

В дозе 12 мг (но не 4 или 8 мг) в сутки перампанел снижал максимальную концентрацию (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) левоноргестрела приблизительно на 40 %. Перампанел в суточной дозе 12 мг не оказывает влияния на AUC этинилэстрадиола, но снижает его C_{max} на 18 %. Пациенткам, принимающим препарат Файкомпа[®] в суточной дозе 12 мг, следует учитывать вероятность снижения эффективности прогестаген-содержащих контрацептивных средств и использовать дополнительные методы контрацепции (внутриматочные средства или презервативы).

Взаимодействие с другими ПЭП

Потенциальное взаимодействие препарата Файкомпа[®] (при однократном приеме суточной дозы до 12 мг) и других ПЭП было оценено на основе данных клинических исследований и популяционного фармакокинетического анализа сводных данных четырех исследований III фазы, включавших пациентов с парциальными и первично-

генерализованными тонико-клоническими приступами. Эффект данного взаимодействия на равновесные концентрации ПЭП приведен в таблице:

Совместно применяемый ПЭП	Влияние ПЭП на концентрации препарата Файкомпа®	Влияние препарата Файкомпа® на концентрацию ПЭП
Карбамазепин	<i>Снижение в 2,75 раза</i>	Снижение менее чем на 10 %
Клобазам	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Клоназепам	Не влияет	Не влияет
Ламотриджин	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Леветирацетам	Не влияет	Не влияет
Оскарбазепин	<i>Снижение в 1,9 раза</i>	<i>Увеличение на 35 % *</i>
Фенобарбитал	Не влияет	Не влияет
Фенитоин	<i>Снижение в 1,7 раза</i>	Не влияет
Топирамат	<i>Снижение на 19 %</i>	Не влияет
Вальпроевая кислота	Не влияет	Снижение менее чем на 10 %
Зонисамид	Не влияет	Не влияет

* Без учета активного метаболита моногидроксикарбазепина.

Некоторые ПЭП, являющиеся индукторами ферментов (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин) увеличивают общий клиренс перампанела и соответственно снижают его плазменные концентрации.

В исследовании с участием здоровых добровольцев, карбамазепин, известный мощный индуктор ферментов, снижал концентрацию перампанела на 2/3.

Сходный результат был получен в популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, получавших препарат Файкомпа® в дозах до 12 мг и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших препарат Файкомпа® в дозах до 8 мг в сутки в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Клиренс препарата Файкомпа® повышался при одновременном приеме с карбамазепином (в 2,75 раза), фенитоином (в 1,7 раза) и окскарбазепином (в 1,9 раза), которые являются индукторами метаболизма ферментов печени. Данный эффект следует принимать во внимание при назначении или отмене данных ПЭП.

В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с парциальными приступами, получавших препарат Файкомпа® в дозах до 12 мг и у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, получавших препарат Файкомпа® в дозах до 8 мг в сутки в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований, прием препарата Файкомпа® клинически значимо не влиял на клиренс клоназепама, леветирацетама, фенобарбитала, фенитоина, топирамата, зонисамида, карбамазепина, клобазамы, ламотриджина и вальпроевой кислоты, при

самой высокой дозе перампанела (8 или 12 мг в сутки).

При одновременном приеме перампанела с окскарбазепином, клиренс последнего снижался на 26 %. Окскарбазепин быстро метаболизируется с участием цитозольной редуктазы до активного метаболита моногидроксикарбазепина. Эффект перампанела на концентрацию моногидроксикарбазепина неизвестен.

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

Влияние перампанела на субстраты CYP3A

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

Влияние индукторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

Ожидается, что мощные индукторы изоферментов цитохрома P450, такие как рифампицин и зверобой продырявленный, также могут снижать концентрацию перампанела в плазме. Фелбамат также может уменьшать концентрацию перампанела в плазме.

Влияние ингибиторов цитохрома P450 на фармакокинетику перампанела

У здоровых добровольцев прием кетоконазола (в суточной дозе 400 мг в течение 10 дней), являющегося ингибитором изофермента CYP3A4, увеличивал AUC перампанела на 20 % продлевал его $T_{1/2}$ на 15 % (67,8 ч против 58,4 ч). При комбинации перампанела с другим ингибитором изофермента CYP3A4 с периодом полувыведения большим, чем у кетоконазола или при более длительном приеме ингибитора нельзя исключать усиления эффекта. Мощные ингибиторы других изоферментов цитохрома P450 также потенциально могут увеличивать концентрацию перампанела.

Взаимодействие с леводопой

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

Взаимодействие с алкоголем

В исследовании фармакодинамического взаимодействия на здоровых добровольцах эффект, оказываемый перампанелом на внимательность и быстроту реакции, такие как управление автомобилем, усиливался приемом алкоголя. Многократный прием перампанела в суточной дозе 12 мг повышал выраженность раздраженности, спутанности сознания и депрессии. Этот эффект также наблюдается при приеме

препарата Файкомпа® в комбинации с другими депрессантами центральной нервной системы (ЦНС).

Применение у подростков

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых. В популяционном фармакокинетическом анализе у подростков, участвовавших в клинических исследованиях III фазы, не отмечалось заметных различий от общей исследуемой популяции.

Особые указания

Суицидальная настороженность

У пациентов, принимающих ПЭП по различным показаниям, отмечались случаи суицидального мышления и поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также показал небольшое увеличение риска суицидального мышления и поведения. Механизм повышения риска неизвестен, в настоящее время нельзя исключить вероятность повышения данного риска и при применении препарата Файкомпа®. Вследствие этого, пациенты должны находиться под наблюдением с целью выявления симптомов суицидального мышления и поведения; должно быть назначено соответствующее лечение. Пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении признаков суицидального мышления или поведения.

Нарушения со стороны нервной системы

Перампанел может вызывать головокружение и сонливость и, тем самым, влиять на способность управлять транспортом и использовать механизмы.

Пероральные контрацептивы

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

Завершение терапии

Рекомендуется завершать терапию препаратом Файкомпа® постепенно для того, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты приступов (см. раздел «Способ применения и дозы»). В крайних случаях возможно резкое прекращение приема

препарата, учитывая его длительный период выведения и относительно медленное снижение его концентрации в плазме после прекращения приема.

Падения

Отмечена тенденция к увеличению числа падений, особенно, у пожилых пациентов, причина которой неизвестна.

Агрессия

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

Развитие зависимости

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

Сопутствующая терапия СУРЗА индуцирующими ПЭП

Эффективность перампанела в фиксированных дозах была меньше у тех пациентов, которые получали сопутствующую противоэпилептическую терапию индукторами СУРЗА (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин), чем у пациентов, получавших не влияющие на активность ферментов ПЭП.

Эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при замене или добавлении сопутствующих ПЭП. В зависимости от индивидуального клинического ответа на лечение и переносимости препарата, доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 2 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сопутствующая терапия другими индукторами или ингибиторами цитохрома P450

Переносимость и эффект терапии перампанелом должен тщательно мониторироваться при добавлении или отмене индукторов или ингибиторов цитохрома P450, т.к. это

может изменять концентрацию перампанела в плазме и может потребоваться коррекция его дозы.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

Форма выпуска

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

Дозировка 2 мг: по 7 таблеток в блистере из ПВХ/фольги алюминиевой. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировки 4-6-8-10-12 мг: по 14 таблеток в блистере из ПВХ/фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя прозрачными защитными стикерами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Эйсай Юроп Лимитед, Соединенное Королевство.

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

Производитель

Эйсай Мануфэкчуринг Лимитед, Соединенное Королевство.

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

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Эйсай».

117342, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 65, к. 1.

Телефон: +7 (495) 580 70 26.

Факс: +7 (495) 580 70 28.

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

Данная версия инструкции действует с 05.12.2016