

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Иновелон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Иновелон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Иновелон, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: руфинамид.

Иновелон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг руфинамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Иновелон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг руфинамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Иновелон, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 400 мг руфинамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Иновелон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «Є 261» на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные половины.

Иновелон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «Є 262» на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные половины.

Иновелон, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-розовые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с рисками на обеих сторонах и гравировкой «Є 263» на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Иновелон показан в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто у пациентов старше 1 года.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапию руфинамидом должен назначать педиатр или невролог с опытом лечения эпилепсии.

Режим дозирования

Применение у детей в возрасте от 1 до 4 лет

Пациенты, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 45 мг/кг/сутки,

разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 45 мг/кг/сутки.

Пациенты, также принимающие вальпроевую кислоту:

Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 10 мг/кг, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 10 мг/кг/сутки до целевой дозы 30 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема примерно через каждые 12 часов. Максимальная рекомендованная доза для данной группы пациентов составляет 30 мг/кг/сутки.

Если рекомендуемая рассчитанная доза препарата Иновелон не достижима, дозу следует округлить до кратной 100 мг (содержание действующего вещества в целой таблетке).

Применение у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела менее 30 кг

Пациенты с массой тела менее 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать в каждый третий день на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сутки.

Дозы до 3600 мг/сутки исследовались у ограниченного числа пациентов.

Пациенты с массой тела менее 30 кг, также принимающие вальпроевую кислоту:

Так как вальпроевая кислота значительно снижает клиренс руфинамида, то пациентам, принимающим одновременно вальпроевую кислоту, рекомендуется принимать Иновелон в меньшей максимальной дозе. Лечение следует начинать с суточной дозы 200 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу можно повышать не ранее чем через 2 дня на 200 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы 600 мг/сутки.

Применение у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 4 лет с массой тела более 30 кг

Пациенты с массой тела более 30 кг, не принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0–50,0 кг	50,1–70,0 кг	≥ 70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1800 мг/сутки	2400 мг/сутки	3200 мг/сутки

Дозы до 4000 мг/сутки (при массе тела 30–50 кг) или 4800 мг/сутки (при массе тела более 50 кг) исследовались у ограниченного числа пациентов.

Пациенты с массой тела более 30 кг, принимающие вальпроевую кислоту:

Лечение следует начинать с суточной дозы 400 мг. В соответствии с клиническим ответом и переносимостью дозу препарата Иновелон можно повышать через день на 400 мг/сутки до максимальной рекомендованной дозы, как указано в таблице ниже.

Масса тела	30,0–50,0 кг	50,1–70,0 кг	≥ 70,1 кг
Максимальная рекомендованная доза	1200 мг/сутки	1600 мг/сутки	2200 мг/сутки

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Информация о применении руфинамида у пожилых пациентов ограничена. Так как параметры фармакокинетики руфинамида не изменяются у пожилых пациентов (см. раздел 5.2), коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследование у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью показало, что коррекция дозы препарата не требуется у данной категории пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Исследования препарата у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести препарат

титруют и применяют с осторожностью. При тяжелой печеночной недостаточности применение руфинамида не рекомендуется.

Отмена руфинамида

Если необходима отмена руфинамида, следует проводить ее постепенно. В ходе клинических исследований при отмене терапии руфинамидом дозу препарата понижали примерно на 25 % каждые два дня (см. раздел 4.4).

В случае пропуска одного или более приемов препарата требуется индивидуальная клиническая оценка случая.

Открытые исследования без группы контроля продемонстрировали сохраняющуюся эффективность препарата в долгосрочной перспективе, в то время как длительность контролируемого исследования не превышала трех месяцев.

Дети

Безопасность и эффективность руфинамида у новорожденных и детей младше 1 года не установлены. Клинические данные отсутствуют (см. раздел 5.2).

Способ применения

Препарат Иновелон предназначен для приема внутрь. Его следует принимать 2 раза в день (утром и вечером) в равных дозах, запивая водой. Иновелон следует принимать во время еды (см. раздел 5.2). Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды. Также можно разделить таблетку на две равные половины по линии риски.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола.

Детский возраст до 1 года (исследования руфинамида у новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 1 года не проводились).

Тяжелая печеночная недостаточность (исследования руфинамида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились).

Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эпилептический статус

Случаи эпилептического статуса наблюдались во время клинических исследований руфинамида, тогда как в группе плацебо они отсутствовали. Эти явления привели к отмене терапии руфинамидом в 20 % случаев. Если у пациентов развиваются новые типы эпилептических приступов и/или увеличивается частота эпилептических статусов, отличная от исходного состояния пациента до начала лечения руфинамидом, то следует вновь оценить соотношение пользы и риска терапии.

Отмена руфинамида

Руфинамид следует отменять постепенно для снижения возможности развития эпилептических приступов отмены. В ходе клинических исследований при отмене терапии руфинамидом дозу препарата понижали примерно на 25 % каждые 2 дня. Недостаточно данных об отмене сопутствующих противоэпилептических лекарственных препаратов, если контроль над приступами был достигнут только на фоне дополнительной терапии руфинамидом.

Реакции со стороны центральной нервной системы

Терапия руфинамидом сопровождалась развитием головокружения, сонливости, атаксии и нарушением походки, которые могли повысить частоту случайных падений (см. раздел 4.8). Пациенты и ухаживающие за ними люди должны проявлять осторожность пока не ознакомятся с потенциальными эффектами этого лекарственного препарата.

Реакции гиперчувствительности

Терапия руфинамидом сопровождалась развитием тяжелого синдрома гиперчувствительности к противоэпилептическим лекарственным препаратам, включая

DRESS-синдром (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями) и синдром Стивенса-Джонсона. Признаки и симптомы этого заболевания разнообразны; однако обычно, у пациентов развивается лихорадка и сыпь, сопровождающиеся вовлечением других органов и систем. Другие проявления включали лимфаденопатию, отклонения от нормы показателей функциональных «печеночных» тестов и гематурию. В связи с вариабельностью клинических проявлений этого синдрома, могут появляться признаки и симптомы поражения других органов и систем, не указанные в этой инструкции. Синдром гиперчувствительности к противоэpileптическим препаратам развивался в тесной временной связи с началом терапии руфинамидом и у детей. При подозрении на развитие этой реакции необходимо прекратить прием руфинамида и начать альтернативную терапию. За всеми пациентами, у которых во время приема руфинамида появилась сыпь, следует вести тщательное наблюдение.

Укорочение QT интервала

В исследовании влияния руфинамида на интервал QT отмечено укорочение QTc интервала пропорционально концентрации препарата. Хотя лежащий в основе этого явления механизм и значимость этих данных для безопасности пациентов не известны, врачи должны опираться на клинический опыт при решении вопроса о назначении руфинамида пациентам с риском дополнительного укорочения интервала QTc (например, пациентам с врожденным синдромом короткого интервала QT или пациентам с таким синдромом в семейном анамнезе).

Лактоза

Иновелон содержит в своем составе лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция не должны применять этот препарат.

Суицидальное мышление

Суицидальное мышление и поведение отмечены у пациентов, принимавших противоэpileптические препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ данных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэpileптических лекарственных препаратов также показал наличие небольшого повышения риска суицидального мышления и поведения. Механизм этого явления не известен, и

имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска суицидального мышления при применении препарата Иновелон.

Необходимо наблюдать за пациентами на предмет появления суицидальных мыслей и поведения, а также предусмотреть соответствующее лечение. Пациентам (и ухаживающим за ними лицам) следует рекомендовать обратиться за врачебной помощью при появлении суицидальных мыслей и поведения.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможное влияние других лекарственных средств на руфинамид

Другие ПЭП

Совместное применение руфинамида с известными фермент-индуцирующими ПЭП не сопровождается клинически значимым влиянием на концентрацию руфинамида.

У пациентов, получающих терапию препаратом Иновелон и начавших прием вальпроевой кислоты, может существенно повыситься концентрация руфинамида в плазме крови. Наиболее заметное повышение концентрации наблюдалось у пациентов с низкой массой тела (<30 кг). Поэтому следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата Иновелон у пациентов с массой тела менее 30 кг, которые начинают прием вальпроевой кислоты (см. раздел 4.2).

Добавление или отмена этих лекарственных препаратов или изменение их дозы на фоне терапии руфинамидом может потребовать коррекции дозы руфинамида (см. раздел 4.2).

Не наблюдалось значительных изменений концентрации руфинамида на фоне совместного применения с ламотриджином, топираматом или бензодиазепинами.

Возможное влияние руфинамида на другие лекарственные средства

Другие ПЭП

Фармакокинетические взаимодействия между руфинамидом и другими ПЭП оценивали у пациентов с эпилепсией с помощью моделирования популяционной фармакокинетики.

Руфинамид не оказывал клинически значимого влияния на равновесные концентрации карбамазепина, ламотриджина, фенobarбитала, топирамата, фенитоина или вальпроевой кислоты.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении руфинамида в дозе 800 мг два раза в сутки и комбинированного перорального контрацептива (этинилэстрадиол 35 мкг и норэтистерон 1 мг) в течение 14 дней, значения AUC_{0-24} этинилэстрадиола и норэтистерона снижались, в среднем, на 22 % и на 14 %, соответственно. Исследования с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводились. Женщины репродуктивного возраста, принимающие гормональные контрацептивы, должны применять дополнительный безопасный и эффективный метод контрацепции (см. раздел 4.6).

Изоферменты цитохрома P450

Руфинамид метаболизируется путем гидролиза, поэтому изоферменты цитохрома P450 не принимают значительного участия в процессе метаболизма препарата. Более того, руфинамид не ингибирует активность изоферментов цитохрома P450 (см. раздел 5.2). Таким образом, клинически значимые взаимодействия, опосредованные ингибированием изоферментов цитохрома P450 руфинамидом, маловероятны. Руфинамид индуцирует изофермент CYP3A4 и, поэтому, может снижать плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с помощью этого изофермента. Интенсивность этого эффекта - слабая или умеренная. Средняя активность изофермента CYP3A4, определяемая по клиренсу триазолама, увеличивалась на 55 % после 11 дней применения руфинамида в дозе 400 мг два раза в сутки. Экспозиция триазолама понижалась на 36 %. Более высокие дозы руфинамида могут приводить к более выраженной индукции. Руфинамид может снижать экспозицию субстратов других изоферментов цитохрома P450 или транспортных белков, например, Р-гликопротеина.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за пациентами, принимающими вещества, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, в течение двух недель от начала или после завершения терапии руфинамидом или после любого значимого изменения дозировки.

Может потребоваться коррекция дозы препарата сопутствующей терапии. Следует также использовать эти рекомендации, если руфинамид применяется одновременно с препаратами с узким терапевтическим диапазоном, такими как варфарин и дигоксин.

Исследование взаимодействия, проведенное на здоровых добровольцах, не выявило влияния руфинамида в дозе 400 мг 2 раза в сутки на параметры фармакокинетики оланзапина, субстрата изофермента CYP1A2.

Отсутствуют данные о взаимодействии руфинамида с алкоголем.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Риски, связанные с эпилепсией и противоэпилептическими препаратами в целом

Частота возникновения пороков развития у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (частота пороков ~ 3 %). Частота пороков развития у детей увеличивалась у пациенток, получавших политерапию; однако не установлена степень взаимосвязи терапии и/или заболевания с возникновением таких пороков.

Более того, эффективную противоэпилептическую терапию не следует прерывать, так как обострение заболевания губительно как для матери, так и для плода. Противоэпилептическую терапию при беременности следует подробно обсудить с лечащим врачом.

Риски, связанные с руфинамидом

Исследования, проведенные на животных, не выявили тератогенного воздействия, но обнаружили фетотоксичность, вызванную токсическим влиянием препарата на организм беременной самки. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Клинические данные о применении руфинамида во время беременности отсутствуют.

Учитывая эти данные, руфинамид применяют во время беременности, а также у женщин детородного возраста, не использующих методы контрацепции, только в случае крайней необходимости.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны применять надежные методы контрацепции во время лечения руфинамидом. Врачу следует удостовериться в том, что пациентка использует подходящие методы контрацепции, а при применении пероральных контрацептивов, в том, что дозы их компонентов являются адекватными при данной клинической ситуации (см. разделы 4.4, 4.5).

Если женщина, получающая терапию руфинамидом, планирует беременность, следует тщательно взвесить необходимость продолжения терапии. Во время беременности прерывание эффективной противоэпилептической терапии может быть губительно как для матери, так и для плода, если оно приводит к обострению заболевания.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли руфинамид в грудное молоко человека. Из-за потенциальных неблагоприятных эффектов для младенца грудное вскармливание следует прекратить во время приема матерью руфинамида.

Фертильность

Данные о влиянии руфинамида на фертильность отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Иновелон может вызывать головокружение, сонливость и нечеткость зрительного восприятия. В зависимости от индивидуальной чувствительности руфинамид может оказать от незначительного до существенного влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих концентрации внимания, например, при управлении автомобилем или работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Клиническая программа разработки руфинамида включала более 1900 пациентов с различными типами эпилепсии. Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль, головокружение, повышенная утомляемость и сонливость. Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, наблюдавшимися чаще, чем в группе плацебо, были сонливость и рвота. Нежелательные реакции были в основном легкой или умеренной степени тяжести. Нежелательные реакции, приводившие к выходу пациентов из исследований, отмечались в 8,2 % случаев у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, получавших руфинамид, и в 0 % случаев – у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к отмене препарата, были сыпь и рвота.

Табличное резюме нежелательных реакций

По результатам двойного слепого исследования, нежелательные реакции у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, наблюдаемые чаще среди пациентов, принимавших руфинамид, чем в группе плацебо, приведены в таблице ниже и распределены в соответствии с классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) по частоте.

Частота возникновения определялась как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$) и нечасто ($\geq 1/1,000 < 1/100$).

Класс систем и органов	Очень часто	Часто	Нечасто
Инфекции и инвазии		Пневмония Грипп Назофарингит Инфекция уха Синусит Ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность*
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия Расстройство пищевого поведения Снижение аппетита	
Психические нарушения		Тревога Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость* Головная боль Головокружение*	Эпилептический статус* Судороги Нарушение координации* Нистагм Психомоторная гиперактивность Тремор	

Нарушения со стороны органа зрения		Диплопия Нечеткость зрительного восприятия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Вертиго	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Носовое кровотечение	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота Рвота	Боль в верхней части живота Запор Диспепсия Диарея	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» ферментов
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь* Акне	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Олигоменоррея	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Нарушение походки*	
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение массы тела	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Травма головы Контузия	

* См. дополнительную информацию в разделе 4.4.

Прочие особые популяции

Пациенты в возрасте от 1 до 4 лет

В многоцентровом открытом исследовании дополнительной терапии руфинамидом по сравнению с дополнительной терапией другим ПЭП по выбору исследователя у пациентов в возрасте от 1 до 4 лет с адекватно не контролируемым синдромом Леннокса-Гасто, 25 пациентов, 10 из которых были в возрасте от 1 до 2 лет, получали дополнительную терапию руфинамидом в течение 24 недель в дозах до 45 мг/кг/сутки, разделенных на 2 приема. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (не менее чем у 10% субъектов), вызванными терапией в группе руфинамида, были инфекции верхних дыхательных путей и рвота (по 28,0 %), пневмония и сонливость (по 20,0 %), синусит, средний отит, диарея, кашель и пирексия (по 16,0 %), бронхит, запор, заложенность носа,

сыпь, раздражительность и снижение аппетита (по 12,0 %). Частота, тип и тяжесть этих нежелательных реакций были сходными с таковыми у детей в возрасте старше 4 лет, подростков и взрослых. Возрастные особенности у пациентов младше 4 лет не выявлены ввиду небольшого числа пациентов, включенных в исследование.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

При многократном приеме суточной дозы до 7200 мг значимых симптомов передозировки не зарегистрировано.

Лечение

При острой передозировке может быть показано промывание желудка или искусственное вызывание рвоты. Специфического антидота не существует. Рекомендована симптоматическая терапия, в том числе гемодиализ (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство, производное карбоксамида.

Код АТХ: N03AF03

Механизм действия

Руфинамид модулирует активность натриевых каналов, пролонгируя их неактивное состояние. Руфинамид активен в различных животных моделях эпилепсии.

Клиническая эффективность и безопасность

Препарат Иновелон применялся в ходе двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования у 139 пациентов с адекватно не контролируемым эпилептическими приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса-Гасто (включая атипичные абсансы и дроп-атаки). Клинически значимое улучшение наблюдалось по всем трем первичным критериям эффективности: снижение общей частоты приступов за 28 дней, снижение частоты тонико-клонических приступов и снижение тяжести приступов по Глобальной оценке.

Кроме того, Иновелон применялся в многоцентровом открытом исследовании безопасности и влиянии руфинамида на когнитивное развитие в сравнении с другим противоэпилептическим препаратом (ПЭП) по выбору исследователя при добавлении к существующему режиму от 1 до 3 ПЭП у детей (в возрасте от 1 до 4 лет) с адекватно неконтролируемым синдромом Леннокса-Гасто. Профиль безопасности препарата был аналогичен профилю безопасности у пациентов в возрасте старше 4 лет, подростков и взрослых. Кроме того, поведение и речевое развитие пациентов, получавших руфинамид, было сравнимо с таковыми у пациентов, получавших другие ПЭП.

Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование продемонстрировало, что уменьшение общей частоты приступов, а также частоты тонико-атонических приступов, улучшение глобальной оценки тяжести приступов и повышение вероятности снижения частоты приступов зависело от концентрации руфинамида в плазме крови.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальные концентрации руфинамида в плазме крови достигались примерно через 6 часов после его приема. У здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией как натощак, так и после приема пищи, максимальная концентрация руфинамида в плазме крови ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) повышались непропорционально увеличению дозы, вероятно, вследствие дозолимитирующей абсорбции. После однократного приема препарата пища повышает биодоступность (AUC) руфинамида примерно на 34 %, а $C_{\max}$ – на 56 %.

Распределение

Связывание руфинамида с белками сыворотки крови *in vitro* составляло 34 %. При этом примерно 80 % руфинамида связывалось альбумином. Это указывает на минимальный риск лекарственных взаимодействий путем вытеснения из связи с белками при применении с другими препаратами. Руфинамид в равной степени распределялся в плазме крови и эритроцитах.

Биотрансформация

Руфинамид практически полностью метаболизируется в организме. Основным путем метаболизма является гидролиз карбоксиламидной группы до фармакологически неактивного кислотного производного CGP 47292. Изоферменты цитохрома P450 вовлечены в метаболизм руфинамида в незначительной степени. Нельзя полностью исключить формирование небольших количеств конъюгатов с глютатионом.

Способность действовать *in-vitro* как конкурентный или основанный на сложном механизме действия ингибитор следующих изоферментов цитохрома P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 или CYP4A9/11-2, была выражена у руфинамида незначительно или отсутствовала вовсе.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 6–10 часов у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией. При приеме 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом руфинамид кумулируется до концентрации, которая прогнозируется его периодом полувыведения, демонстрируя независимость фармакокинетики от времени (т.е. автоиндукция метаболизма отсутствует).

Радиоизотопные исследования на трех здоровых добровольцах показали, что руфинамид был основным радиоактивным компонентом в плазме крови (80 %), а содержание метаболита CGP 47292 составило 15 %. Почечная экскреция была основным путем выведения активного вещества (примерно 84,7 % от принятой дозы препарата).

Линейность/Нелинейность

Биодоступность руфинамида зависит от дозы. По мере увеличения дозы препарата его биодоступность снижается.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Влияние пола

Для оценки влияния пола на параметры фармакокинетики руфинамида использовалось популяционное фармакокинетическое моделирование. Результаты этой оценки показали, что пол не оказывает клинически значимого влияния на параметры фармакокинетики руфинамида.

Почечная недостаточность

Параметры фармакокинетики руфинамида в однократной дозе 400 мг не менялись у пациентов с хронической и тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с параметрами у здоровых добровольцев. Однако концентрации руфинамида в плазме крови снижались примерно на 30 % при проведении сеанса гемодиализа после приема руфинамида. Таким образом, гемодиализ можно использовать при передозировке препарата (см. разделы 4.2, 4.9).

Печеночная недостаточность

Исследования руфинамида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Поэтому пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью назначать Иновелон не рекомендуется (см. раздел 4.2).

Лица пожилого возраста

При сравнении параметров фармакокинетики руфинамида у пожилых и молодых здоровых добровольцев существенных различий выявлено не было.

Дети (от 1 до 12 лет)

Клиренс руфинамида у детей ниже, чем у взрослых. Это различие связано с массой тела, причем клиренс руфинамида линейно увеличивается с ростом массы тела.

Популяционный анализ фармакокинетики руфинамида на 139 пациентах (115 пациентов с синдромом Леннокса-Гасто и 24 здоровых субъекта), включая 83 ребенка с синдромом Леннокса-Гасто (10 пациентов в возрасте от 1 до 2 лет, 14 - в возрасте от 2 до 4 лет, 14 - в возрасте 4 до 8 лет, 21 - в возрасте от 8 до 12 лет и 24 пациента в возрасте от 12 до 18 лет) показал, что при расчете дозы руфинамида в мг на кг массы тела у пациентов в возрасте от 1 до 4 лет, экспозиция у них сопоставима таковой у пациентов в возрасте старше 4 лет, эффективность препарата у которых была доказана.

Исследования руфинамида у новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 1 года не проводились.

5.3 Данные доклинической безопасности

Обычные фармакологические исследования безопасности не выявили никаких особых угроз при использовании клинически значимых доз.

Токсичность, наблюдаемая у собак на уровнях, сходных с экспозицией у людей в максимальной рекомендуемой дозе, заключалась в изменениях со стороны печени, включая желчные тромбы, холестаз и повышение уровня печеночных ферментов, которые, как полагают, связаны с повышенной секрецией желчи у этого вида. В исследованиях токсичности повторных доз на крысах и обезьянах признаков ассоциированного риска выявлено не было.

В исследованиях репродуктивной и эмбриофетальной токсичности было отмечено снижение роста и выживаемости плодов, а также некоторые случаи мертворождения, вторичные по отношению к материнской токсичности. Однако у потомства не наблюдалось влияния на морфологию и функции, включая обучение или память. Руфинамид не проявлял тератогенности у мышей, крыс или кроликов.

Профиль токсичности руфинамида у молодых животных был аналогичен профилю токсичности у взрослых животных. Снижение прироста массы тела наблюдалось как у молодых, так и у взрослых крыс и собак. Умеренные проявления токсичности в печени

наблюдались как у молодых, так и у взрослых животных при уровнях экспозиции ниже или аналогичных тем, которые были достигнуты у пациентов. Обратимость всех полученных результатов была продемонстрирована после прекращения лечения.

Руфинамид не был генотоксичен и не обладал канцерогенным потенциалом. Миелофиброз костного мозга в исследовании канцерогенности у мышей был нежелательным явлением, не зарегистрированным в клинических исследованиях, но наблюдавшимся у животных при уровнях экспозиции, сходных с клиническими уровнями экспозиции и имеющим возможное отношение к применению у человека. Доброкачественные новообразования костей (остеомы) и гиперостоз, наблюдаемые у мышей, рассматривались как результат активации мышинового специфического вируса ионами фтора, высвобождающимися при окислительном метаболизме руфинамида.

Что касается иммунотоксического потенциала, то в 13-недельном исследовании у собак наблюдалось уменьшение размеров тимуса и инволюция тимуса со значительным ответом на высокую дозу у самцов. В 13-недельном исследовании сообщалось об изменениях в костном мозге и лимфоидных тканях при высокой дозе с низкой частотой возникновения. У крыс снижение клеточности костного мозга и атрофия тимуса наблюдались только в исследовании канцерогенности.

Оценка риска для окружающей среды (ERA):

Исследования по оценке риска для окружающей среды показали, что руфинамид очень устойчив в окружающей среде (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Иновелон, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Натрия лаурилсульфат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая РН-102

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай 00F44042

Гипромеллоза

Макрогол-8000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

Иновелон, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Натрия лаурилсульфат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая РН-102

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай 00F44042

Гипромеллоза

Макрогол-8000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

Иновелон, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Натрия лаурилсульфат

Крахмал кукурузный

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая РН-102

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай 00F44042

Гипромеллоза

Макрогол-8000

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид красный

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка:

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги алюминиевой, ламинированной полимером (ПА/Ал/ПВХ).

Вторичная упаковка:

По 1 блистеру (для дозировки 100 мг), 5 или 6 блистеров (для дозировки 200 мг) и 5, 6 или 10 блистеров (для дозировки 400 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Места вскрытия картонной пачки заклеены двумя защитными прозрачными стикерами.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство / United Kingdom

Эйсай Юроп Лимитед / Eisai Europe Limited

European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN

Тел.: +44 (0) 845 676 1400

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эйсай»

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

Телефон: +7 (495) 580 70 26, +7 (495) 580 70 27

Электронная почта: info_russia@eisai.net.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иновелон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.

Данная версия общей характеристики лекарственного препарата действует с 19.09.2022

«Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению»

Номер материала - RU-INO-22-00023

Дата выпуска – октябрь 2022