

ФЛАГМАН для НЕСКОРЕНИХ ХВИЛЬ



ЛАКОЗАМ® ЛАКОСАМІД

- Антиконвульсант нової генерації з унікальним механізмом дії¹
- Доведена ефективність в комбінованій терапії фокальної епілепсії^{2,3}
- Доведена біоеквівалентність оригінальному лакосаміду⁴

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАКОЗАМ®
Склад: діюча речовина: Lacosamide; 1 таблетка містить лакосаміду 50 мг або 100 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група. Інші протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Фармакологічні властивості. Протисудорожна ефективність лакосаміду встановлена у різних дослідках на тваринах з парціальними і первинними генералізованими судомними та затримкою розвитку кінділиту (епілептогенний ефект в експериментальних тваринах). У ході доклінічних досліджень лакосамід має синергічну або адитивну протисудорожну дію у комбінації з леветирacetамом, карбамазепіном, фенітоїном, вальпроатом, ламотриджіном, топіраматом або габапентиним. Показання. Як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією. Протипреквані. Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин. Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня в анамнезі. Побічні реакції. Запаморочення, головний біль, порушення рівноваги, порушення пам'яті, когнітивний розлад, сонливість, тремор, нистяг, гіпостезія, дисартрія, порушення уваги, парестезія, депресія, стан сплутаної свідомості, безсоння, диплопія, затуманення зору, вертільо, шум у вухах, нудота, блювотина, запор, млявість, дислексія, сухість у роті, діарея, свербіж, висипання, мігрені, порушення ходи, астенія, підвищена втомлюваність, дратівливість, відчуття сп'яніння, падіння, тріскання шкіри, контузії (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Джефферсон С.А. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.01.2021 № 134. Реєстраційне посвідчення № UA/18538/01/01 UA/18538/01/

1. Rogawski M.A. et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* – 2015. – 110: 189–205. 2. Naack-Rink M., Mayer T., Arnold S., Kume T., Runge U. Lacosamide as add-on to monotherapy in patients with partial-onset seizures: Interim results of the Post-Marketing VITOBA Study (Vimpat Added to One Baseline AED) / *Neurology*. – 4–22-2012. – Vol. 78, № 1. Meeting Abstracts, 64th Annual meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 21–26, 2012, New Orleans, USA. 3. Villalona et al. / *Epilepsy Behav.* – 2013. – Vol. 29. – P. 349–356. 4. Заїт з клінічного дослідження (N16–003), відкрите, збалансоване, рандомізоване, перехресне пероральне дослідження Лакосаміду (таблетки, Джефферсон, Греція) та Вімпат (ОСБ Фарма, Бельгія) на здорових добровольцях.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



Л.Б. Мар'єнко, д.мед.н., професорка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівниця Львівського обласного протиепілептичного центру

Можливості вдосконалення протиепілептичної терапії у дітей

Епілепсія є найпоширенішою неврологічною проблемою у дітей у всьому світі. Одним із протинападкових препаратів (ПНП) є лакосамід, який завдяки незначній лікарській взаємодії застосовується для монотерапії та комплексного лікування епілепсії у дітей. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування препарату сприяє поліпшенню фізичного стану та зменшенню частоти нападів у дітей.

Антиконвульсант із новим принципом дії на натрієві канали – лакосамід – є R-енантімером модифікованої амінокислоти 2-ацетамідо-N-бензил-3-метоксипропіонаміду (EMA, 2020). Від інших модуляторів натрієвих каналів (як-от карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн) його відрізняє оригінальний механізм дії, завдяки якому він селективно посилює повільну інактивацію вольтаж-залежних натрієвих каналів і в сотні разів збільшує час рефрактерності нейрона до сприйняття нового збудження (Ergington et al., 2006; Curia et al., 2009). Цією особливістю лакосаміду зумовлена його висока ефективність для контролю епілептичних нападів. За даними ранжування ПНП за показниками фармакокінетики, лакосамід має найсприятливіший фармакокінетичний профіль (96 балів зі 100 можливих; для порівняння: окскарбазепін і ламотриджин – 77 і 73 відповідно, карбамазепін і фенітоїн – по 50 балів) (Panayiotopoulos, 2010).

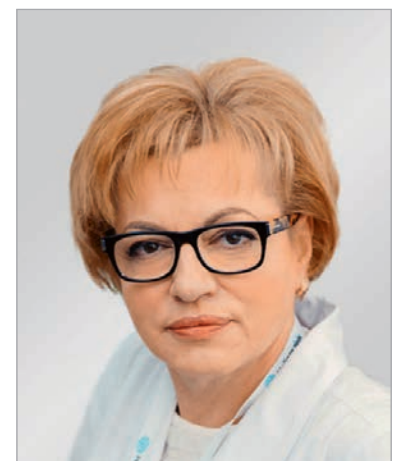
Ефективність і хорошу переносимість лакосаміду доведено в численних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів. Так, два контрольовані рандомізовані клінічні дослідження (РКД) II/III фази, які налічували 1300 пацієнтів із фармакорезистентними формами фокальної епілепсії, продемонстрували, що препарат посилює ефективність у політерапії при додаванні до будь-якого з базових ПНП (Chung et al., 2010; Biton et al., 2015).

Дані масштабного багатовікового клінічного випробування III фази (N = 888) підтвердили ефективність і переносимість лакосаміду як засобу монотерапії першої лінії для пацієнтів віком від 16 років (Baulac et al., 2017).

Ефективність лакосаміду в педіатричних пацієнтів

Результати низки досліджень свідчать про ефективність і безпечність лакосаміду для перорального приймання (таблетки і розчин) дітьми віком від 4 до 17 років. У подвійному сліпому дослідженні V. Farkas et al. (2019) 343 пацієнти зазначеного віку з неконтрольованими фокальними нападами рандомізували для приймання лакосаміду або плацебо. Завершили лікування 306 учасників (152 зі 171 [88,9%] групи застосування лакосаміду та 154 зі 172 [89,5%] групи плацебо). Дозування препарату залежало від маси тіла: для дітей вагою < 30 кг, 30–50 кг і > 50 кг призначені дози становили 8–12 мг/кг на день (пероральний розчин), 6–8 мг/кг/день (пероральний розчин) і 300–400 мг/добу (таблетки) відповідно. Зменшення частоти нападів на 50% спостерігалось у 52,9% дітей групи застосування лакосаміду і тільки у 33,3% дітей – у групі плацебо. Кількість респондерів (у яких частота нападів знизилася на 50 і 75%) протягом періоду спостереження була вищою при застосуванні лакосаміду порівняно з плацебо. Частка осіб без нападів протягом спостереження становила 15,1% серед тих, хто приймав лакосамід, і тільки 9,7% – у групі плацебо. Упродовж спостереження середня частка зниження частоти фокальних нападів кожні 28 днів сягала 51,7% у групі лікування та 21,7% – у групі контролю. Зокрема, 116 (67,8%) осіб, які приймали лакосамід, і 100 (58,1%) учасників групи плацебо повідомили про побічні ефекти протягом лікування. Більшість із них мала легку або помірну інтенсивність; тільки 5 (2,9%) пацієнтів, які приймали лакосамід, і 6 (3,5%) тих, хто отримував плацебо, мали тяжкі побічні реакції (Farkas et al., 2019).

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило лакосамід як засіб додаткової терапії при лікуванні первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів у пацієнтів віком від 4 років. Підставою для цього стали дані подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження III фази за участю пацієнтів віком від 4 років з ідіопатичною генералізованою



Л.Б. Мар'єнко

епілепсією, які первинно мали генералізовані тоніко-клонічні (PGTC) напади. Ризик розвитку другого PGTC нападу був на 45,2% нижчим у дітей, які отримували лакосамід, порівняно з учасниками групи застосування плацебо (відношення ризиків 0,548; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,381–0,788; p = 0,001). Більша частка пацієнтів у групі лакосаміду не мали PGTC нападів упродовж 24-тижневого періоду лікування (31,3 проти 17,2% у групі плацебо; скоригована різниця 14,1%; 95% ДІ 3,2–25,1; p = 0,011) (Vossler et al., 2020). Крім того, FDA схвалило застосування ін'єкційної форми лакосаміду в дітей віком від 4 років (Ernst, 2020).

Ефективність лакосаміду вивчали в дослідженні за участю 40 дітей з епілепсією (середній вік 14,3 років; 15 пацієнтів мали симптоматичну вогнищеву епілепсію, 2 – криптогенну вогнищеву епілепсію, 20 – генералізовану симптоматичну епілепсію, 3 – криптогенну генералізовану епілепсію, 2 – ювенільну міоклонічну епілепсію, 5 – синдром Леннокса–Гастро). У 36 дітей лакосамід застосовували як засіб додаткового лікування і у 4 – як засіб монотерапії в середній дозі 7 мг/кг. Середній термін спостереження становив 9,2 міс. Так, у 42% дітей кількість нападів зменшилася на 50%, а у 6 учасників напади не виникли взагалі. Респондери, які отримували лакосамід, мали середній рівень зниження нападів на 76,5%. У 15 дітей спостерігалися побічні реакції внаслідок застосування препарату (Yorns et al., 2014).

У педіатричних пацієнтів із рефрактерною епілепсією ефективність лакосаміду оцінювали в дослідженні за участю 130 дітей віком від 6 міс. до 16 років. Спочатку препарат застосовували двічі на день у формі перорального розчину або пероральної таблетки з початковою дозою 1–2 мг/кг/добу. Більшість дітей одночасно отримували понад один ПНП. Після 3 місяців лікування (80,6 ± 2,39 мг/кг/добу) у 62,3% осіб досягнуто зниження частоти нападів на понад 50%; у 13,8% – припинили повністю. Побічні ефекти виникли у 39 осіб (30%), із них у 10 – слабкість, порушення ходи, нечіткість зору, запаморочення; 13 – припинили лікування (Casas-Fernandez, 2012).

Вплив додаткової терапії внутрішньовенним лакосамідом вивчали в дослідженні за участю 47 пацієнтів з епілепсією (середній вік 6,5 року). Препарат застосовували для контролю безперервної парціальної епілепсії (*epilepsia partialis continua*) у 3 осіб, епілептичного статусу – в 11, різкого збільшення частоти нападів – у 18 і для заміни пероральної форми – у 10 дітей, які не могли ковтати / вживати препарат всередину; лакосамід використали для початку лікування з навантажувальною дозою у 5 пацієнтів. Ін'єкція лакосаміду була ефективною у 24 із 37 дітей (65%). Сонливість виявили у 5 із 36 дітей (14%) без будь-яких інших побічних реакцій. Середня доза при внутрішньовенному введенні для лікування парціальних нападів – 5–10 мг/кг (3 дітей), епілептичного статусу – 4–11 мг/кг (11 дітей), різкого збільшення частоти нападів – 1–11 мг/кг (18 дітей) (Arkilo et al., 2016).

Довгостроковий ефект додаткового лікування лакосамідом вчені оцінювали у дослідженні за участю 88 дітей

Закінчення на наст. стор. 20

Можливості вдосконалення протиепілептичної терапії у дітей

Початок на стор. 18 

(віком від 4 міс. до 18 років) із рефрактерною епілепсією. Так, у 34 пацієнтів (38,6%), які відповіли на терапію препаратом, середній період без рецидиву становив 48 міс. У 9 (26,4%) із 34 респондерів нападів узагалі не спостерігалось. Зокрема, 57 пацієнтів (64,7%) із рефрактерними фокальними нападами, 13 (14,7%) із генералізованою та 18 (20,5%) зі комбінованою епілепсією (фокальною та генералізованою) отримували лакосамід як засіб додаткової терапії. Зважаючи на тип епілепсії та нападів, тривалість захворювання, а також кількість і тип ПНП, відмінностей щодо частоти рецидивів та тривалості дії препарату не виявлено. Серед 34 дітей, які відповіли на лакосамід, відсоток тих, у кого нападів не було протягом 6, 12, 36 і 72 міс., становила 1,94, 8,84, 8,66 і 3,31% відповідно. Для респондерів із фокальними, генералізованими та комбінованими нападами середній час до рецидиву становив 45, 49 і 37 міс. відповідно. Загалом близько 40% із 88 пацієнтів, які отримували лакосамід, відповіли на лікування (після 72 міс. спостереження приблизно

третина з них усе ще були респондерами). Найчастіші побічні реакції – шкірні ускладнення (4 з 11 осіб) і розлади поведінки (3 із 11 осіб) (Rosati et al., 2018).

Мета проведеного в Південній Кореї дослідження – оцінити ефективність і безпеку лакосаміду в підлітків із синдромом Леннокса–Гастро, особливо у тих, хто одночасно застосовував для лікування інші блокатори натрієвих каналів. Досліджували частоту нападів до та після застосування лакосаміду у 26 пацієнтів віком від 16 до 18 років. Безпеку оцінювали за наявністю побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лакосаміду, подальшим титруванням дози та ефектами титрування. Ефективність і безпеку лакосаміду порівнювали за одночасного застосування з іншими блокаторами натрієвих каналів. Середній вік початку нападів у учасників – 2 роки, а середній вік початку лікування лакосамідом – 17,1 років. На момент початку терапії лакосамідом вони приймали в середньому по 4 супутні ПНП; 23 із них (88%) застосовували дієтичне, хірургічне або нейромодулювальне лікування.

Лакосамід отримували у середньому протягом 13,5 міс. у середній максимальній дозі 8,1 кг/мг/добу. В 11 із них

(42%) кількість нападів зменшилася на понад 50%; 6 осіб (23%) мали побічні реакції. Частка осіб, які отримували супутні блокатори натрієвих каналів, була вищою серед тих, хто не відповів на лікування (10 із 15, 67%), ніж серед респондерів (6 із 11, 55%). У тих, хто одночасно з лакосамідом приймали блокатори натрієвих каналів, частіше траплялися побічні реакції (у 5 із 16, 31%), ніж у решти (в 1 із 10, 10%).

Отже, лакосамід є ефективним ПНП, який добре переносять підлітки із синдромом Леннокса–Гастро. Одночасне застосування блокаторів натрієвих каналів може зменшувати ефективність лікування та збільшувати частоту побічних реакцій (Choi et al., 2020).

Висновки

Дані досліджень ефективності та безпеки застосування лакосаміду для лікування педіатричних пацієнтів з епілепсією свідчать, що препарат значуще зменшує частоту вогнищевих нападів у дітей і підлітків і поліпшує контроль приступів. Лакосамід зазвичай добре переноситься при гнучкому титруванні та дозуванні відповідно до маси тіла пацієнта. Отримані результати, а також сприятливий, передбачуваний фармакокінетичний профіль препарату, низький потенціал для клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів і біоеквівалентність пероральних форм (таблетки або розчин для перорального приймання), свідчать про доцільність використання лакосаміду в педіатричних пацієнтів з епілепсією.

UA-LACO-PUB-092022-008

