|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-LCS (N031089) |
| **МНН:** | Лакосамид |
| **Торговое название** | ЛАКОСАМИД |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение парциальных судорожных приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией. Дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией. |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CN031089275 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ августа 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | ХХ \_\_\_\_\_\_\_ 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc179551951)

[СПИСОК ТАБЛИЦ 4](#_Toc179551952)

[**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ** 6](#_Toc179551953)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7](#_Toc179551954)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc179551955)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc179551956)

[1.ВВЕДЕНИЕ 11](#_Toc179551957)

[1.1.Химическое название 11](#_Toc179551958)

[1.2.Международное непатентованное название 11](#_Toc179551959)

[1.3.Торговое название 11](#_Toc179551960)

[1.4.Активные ингредиенты 11](#_Toc179551961)

[1.5.Фармакологическая группа 11](#_Toc179551962)

[1.6.Код по АТХ 11](#_Toc179551963)

[1.7.Обоснование для изучения исследуемого препарата 11](#_Toc179551964)

[1.7.1.Общие сведения о заболевании 11](#_Toc179551965)

[1.7.2.Существующие варианты терапии 12](#_Toc179551966)

[1.7.3.Вводная информация по исследуемой терапии 14](#_Toc179551967)

[1.8.Ожидаемые показания к применению 15](#_Toc179551968)

[1.9.Список литературы 15](#_Toc179551969)

[2.ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc179551970)

[2.1.Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc179551971)

[2.1.1.Химическая формула 17](#_Toc179551972)

[2.1.2.Структурная формула 17](#_Toc179551973)

[2.1.3.Физико-химические и фармацевтические свойства 17](#_Toc179551974)

[2.2.Лекарственная форма 17](#_Toc179551975)

[2.2.1.Название лекарственной формы 17](#_Toc179551976)

[2.2.2.Описание лекарственной формы 17](#_Toc179551977)

[2.2.3.Состав лекарственной формы 18](#_Toc179551978)

[2.2.4.Форма выпуска 19](#_Toc179551979)

[2.3.Правила хранения и обращения 19](#_Toc179551980)

[2.3.1.Условия хранения и транспортировки 19](#_Toc179551981)

[2.3.2.Срок годности 19](#_Toc179551982)

[2.3.3.Правила по обращению с препаратом 19](#_Toc179551983)

[3.РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 20](#_Toc179551984)

[Введение и резюме 20](#_Toc179551985)

[3.1.Доклиническая фармакология 23](#_Toc179551986)

[3.1.1.Механизм действия 23](#_Toc179551987)

[3.1.2.Первичная фармакодинамика 23](#_Toc179551988)

[3.1.3.Вторичная фармакодинамика 24](#_Toc179551989)

[3.1.4.Фармакологическая безопасность 24](#_Toc179551990)

[3.1.5.Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 26](#_Toc179551991)

[3.2.Доклиническая фармакокинетика 27](#_Toc179551992)

[3.2.1.Всасывание 28](#_Toc179551993)

[3.2.2.Распределение 29](#_Toc179551994)

[3.2.3.Связывание с белками плазмы 30](#_Toc179551995)

[3.2.4.Метаболизм 30](#_Toc179551996)

[3.2.5.Выведение 32](#_Toc179551997)

[3.2.6.Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 33](#_Toc179551998)

[3.3.Токсикологические исследования 34](#_Toc179551999)

[3.3.1.Токсичность при однократном введении 34](#_Toc179552000)

[3.3.2.Токсичность при многократном введении (с оценкой токсикокинетики) 35](#_Toc179552001)

[3.3.3.Генотоксичность 37](#_Toc179552002)

[3.3.4.Канцерогенность 37](#_Toc179552003)

[3.3.5.Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 38](#_Toc179552004)

[3.3.5.1.Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 38](#_Toc179552005)

[3.3.5.2.Эмбриофетальная токсичность 38](#_Toc179552006)

[3.3.6.Пренатальное и послеродовое развитие, включая материнскую функцию 39](#_Toc179552007)

[3.3.7.Местная переносимость 39](#_Toc179552008)

[3.3.8.Прочие исследования 41](#_Toc179552009)

[3.3.8.1.Антигенность 41](#_Toc179552010)

[3.3.8.2.Иммунотоксичность 41](#_Toc179552011)

[3.3.8.3.Зависимость 41](#_Toc179552012)

[3.3.8.4.Злоупотребление препаратом 41](#_Toc179552013)

[3.3.8.5.Токсичность примесей 42](#_Toc179552014)

[Список литературы 43](#_Toc179552015)

[4.ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 44](#_Toc179552016)

[Введение и резюме 44](#_Toc179552017)

[4.1.Фармакокинетика у человека 46](#_Toc179552018)

[4.1.1.Всасывание 47](#_Toc179552019)

[4.1.2.Распределение 47](#_Toc179552020)

[4.1.3.Метаболизм 48](#_Toc179552021)

[4.1.4.Выведение 48](#_Toc179552022)

[4.1.5.Пропорциональность дозе и временная зависимость 48](#_Toc179552023)

[4.1.6.Внутри - и межиндивидуальная вариабельность 49](#_Toc179552024)

[4.1.7.Фармакокинетика у особых групп пациентов 49](#_Toc179552025)

[4.1.7.1.Влияние пола 49](#_Toc179552026)

[4.1.7.2.Почечная недостаточность 49](#_Toc179552027)

[4.1.7.3.Печеночная недостаточность 49](#_Toc179552028)

[4.1.7.4.Фармакокинетика в целевой популяции 50](#_Toc179552029)

[4.1.7.5.Влияние возраста 51](#_Toc179552030)

[4.2.Фармакодинамика у человека 53](#_Toc179552031)

[4.2.1.Фармакодинамика и механизм действия 53](#_Toc179552032)

[4.2.2.Взаимосвязь ФК/ФД 54](#_Toc179552033)

[4.3.Безопасность и эффективность 54](#_Toc179552034)

[4.3.1.Клиническая эффективность 54](#_Toc179552035)

[4.3.1.1.Исследование SP0993: Многоцентровое, двойное слепое, двойное слепое, рандомизированное, с положительным контролем исследование, сравнивающее эффективность и безопасность лакосамида (от 200 до 600 мг/день) с контролируемым высвобождением карбамазепина (от 400 до 1200 мг/день), используемого в качестве монотерапии у пациентов (≥16 лет), которым впервые или недавно поставили диагноз эпилепсия и которые испытывают парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки. Исследование SP0993. 59](#_Toc179552036)

[4.3.1.2.Исследование SP0994: Многоцентровое двойное слепое двойное фиктивное последующее исследование, оценивающее долгосрочную безопасность лакосамида по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением, используемым в качестве монотерапии у пациентов с частичными или генерализованными тонико-клоническими судорогами в возрасте ≥16 лет, полученных в исследовании SP0993. Исследование SP0994. 61](#_Toc179552037)

[4.3.1.3.Исследование SP902: Многоцентровое открытое расширенное исследование для оценки долгосрочного применения монотерапии лакосамидом и безопасности монотерапии лакосамидом и дополнительной терапии у пациентов с парциальными судорогами. Исследование SP902. 61](#_Toc179552038)

[4.3.1.4.Исследование SP904: Многоцентровое, открытое, долгосрочное, расширенное исследование III фазы для оценки долгосрочного использования монотерапии лакосамидом, безопасности монотерапии лакосамидом и дополнительной терапии у пациентов с парциальными приступами (с вторичной генерализацией и без нее), которые ранее были включены в исследование перехода на монотерапию SP902. Исследование SP904. 62](#_Toc179552039)

[4.3.1.5.Применение у детей 63](#_Toc179552040)

[4.3.2.Клиническая безопасность 64](#_Toc179552041)

[4.3.2.1.Передозировка 64](#_Toc179552042)

[4.3.3.Пострегистрационный опыт применения 64](#_Toc179552043)

[Список литературы 65](#_Toc179552044)

[5.ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 66](#_Toc179552045)

[5.1.Обсуждение данных доклинических исследований 66](#_Toc179552046)

[5.2.Обсуждение данных клинических исследований 68](#_Toc179552047)

[5.3.Инструкции для исследователя 73](#_Toc179552048)

[5.3.1.Показания к применению 73](#_Toc179552049)

[5.3.2.Противопоказания 73](#_Toc179552050)

[5.3.3.Применение при беременности и в период грудного вскармливания 74](#_Toc179552051)

[5.3.4.Способ применения и дозы 75](#_Toc179552052)

[5.3.5.Побочное действие 79](#_Toc179552053)

[5.3.6.Передозировка 83](#_Toc179552054)

[5.3.7.Взаимодействие с другими лекарственными средствами 83](#_Toc179552055)

[5.3.8.Особые указания 85](#_Toc179552056)

[5.3.9.Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 86](#_Toc179552057)

[6.ЗАКЛЮЧЕНИЕ 87](#_Toc179552058)

# СПИСОК ТАБЛИЦ

[Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг (АО «Р-Фарм»). 18](#_Toc179552970)

[Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата PT-LCS (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия) в дозировке 200 мг. 18](#_Toc179552971)

[Таблица 3‑1. Сравнительные фармакокинетические данные после многократного перорального введения лакосамида мышам, крысам, собакам и добровольцам. 34](#_Toc179552972)

[Таблица 3‑2. Экспозиция лакосамида при доклинической NOAEL и прогнозируемая экспозиция у человека при применении лакозамида (600 мг/сут на основе Cmax 14,5 ± 1,7 мкг/мл (58 мкмоль/л)). 40](#_Toc179552973)

[Таблица 3‑3. Базовые исследования токсичности лакосамида на крысах и собаках. 40](#_Toc179552974)

[Таблица 4‑1. Фармакокинетические параметры лакосамида после однократного приема с использованием различных формуляций. 50](#_Toc179552975)

[Таблица 4‑2. Табличный обзор клинических исследований. 56](#_Toc179552976)

[Таблица 4‑3. Монотерапия лакосамидом (самый длительный период) в течение фазы лечения по статусу монотерапии на момент включения в исследование SP904. 62](#_Toc179552977)

[Таблица 5‑1. Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях. 71](#_Toc179552978)

[Таблица 5‑2. Рекомендуемые дозы для подростков и детей с массой тела 50 кг и более, а также для взрослых. 75](#_Toc179552979)

[Таблица 5‑3. Рекомендуемые дозы при проведении монотерапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг. 78](#_Toc179552980)

[Таблица 5‑4. Рекомендуемые дозы при проведении дополнительной терапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг. 79](#_Toc179552981)

[Таблица 5‑5. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях. 80](#_Toc179552982)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от ХХ \_\_\_\_\_\_ 2024 г. Брошюры исследователя по препарату PT-LCS (МНН: лакосамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Вимпат® (МНН: лакосамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, (производитель: Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия; владелец РУ: ЮСБ Фарма С.А., Бельгия).

**Заявляемые показания:**

* в качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией;
* в качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор по науке и исследованиям Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| Cmax | Максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| Cmin | Минимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови |
| CYP | Цитохром |
| EMA | European Medicines Agency Европейское агентство лекарственных средств |
| GLP | Надлежащая лабораторная практика |
| ICH | Международный совет по гармонизации |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| FDA | Food and Drug Administration / Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| VSS | Кажущийся объем распределения |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ПЭП | Противоэпилептические препараты |
| СБН | Стимуляция блуждающего нерва |
| ДИ | Доверительный интервал |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ЦНС | Центральная нервная система |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от ХХ-мес-2024 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Эпилепсия, которая определяется повторением спонтанных/неспровоцированных приступов, то есть припадков, не спровоцированных системными, метаболическими или токсическими нарушениями, представляет собой обширный набор разнообразных клинических ситуаций, которые различаются возрастом начала, типом припадков, этиологическим фоном, возникающими нарушениями, прогнозом и ответом на лечение. Согласно оценкам, более 50 миллионов взрослых и детей во всем мире страдают эпилепсией. Два самых высоких пика заболеваемости приходится на детей и пожилых людей (старше 65 лет). Оценки распространенности эпилепсии в общей популяции варьируют от 4 до 8 на 10000 человек. Классификация эпилептических припадков основана на клинических проявлениях. Выделяют 3 основных типа: генерализованный, парциальный (который может стать вторично генерализованным) и неклассифицированный. Парциальные эпилептические припадки, связанные с локальным поражением головного мозга, являются наиболее частыми и составляют примерно 60 % случаев. Генерализованные припадки составляют примерно 30 % случаев. В остальных 10 % случаев классификация является неопределенной.

Лакосамид был синтезирован как представитель семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина. Механизм действия лакосамида пока полностью не изучен. Однако предполагается двойной механизм действия: он избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) и взаимодействует с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который главным образом экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в дифференцировке нейронов и росте аксонов. В России лакосамид зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2009 г.

Программа доклинической разработки лакосамида для хронического перорального и внутривенного применения была проведена в соответствии с рекомендациями ICH M3 (R1). Все основные фармакологические и токсикологические исследования безопасности, включая определение концентрации лакосамида в плазме кровибыли проведены в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP).

Программа разработки лакосамида III фазы включает 6 завершенных и 3 продолжающихся исследования II/III фазы для дополнительного лечения пациентов с парциальными припадками (с использованием лекарственной формы для приема внутрь [таблетки/капсулы]).

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. После приема внутрь концентрация неизмененного лакосамида в плазме крови быстро возрастает и достигает Cmax примерно через 0,5-4 часа после применения. Лакосамид обладает низкой способностью к связыванию с белками и объемом распределения, Vd составляет приблизительно 0,6 л/кг. Связывание лакосамида с белками плазмы крови составляет не менее 15 %. Период полувыведения составляет около 13 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). 95 % от дозы лакосамида выводится из системного кровотока в основном путем почечной экскреции и биотрансформации. Метаболизм лакосамида полностью не изучен. Основными соединениями, выводимыми с мочой, являются неизмененный лакосамид (примерно 40 % от дозы) и его О-десметильный метаболит менее (менее 30 %). Данные *in vitro* показали, что CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-десметильного метаболита, однако основной изофермент, участвующий в этом процессе, не был подтвержден *in vivo.*

В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809 (данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Лакосамид имеет один хиральный центр, и его вводят в R-форме. Исследования *in vitro* показали, что лакосамид может как индуцировать, так и ингибировать CYP3A4.

В общей сложности 1338 взрослых пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее получали Вимпат для приема внутрь в дозе от 100 до 800 мг/сут в качестве дополнительной терапии. В дополнение к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, был разработан раствор Вимпат для парентерального введения (10 мг/мл) в натрия хлориде для внутривенной инфузии. Для применения у пациентов, испытывающих трудности с глотанием таблеток, был разработан ароматизированный сироп с концентрацией препарата Вимпат 10 мг/мл или 15 мг/мл [1].

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при лечении лакосамидом были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкой или умеренной интенсивности. Во всех этих контролируемых клинических исследованиях частота отмены препарата из-за развития нежелательных реакций составила 12,2 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 1,6 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо. Согласно результатам анализа данных клинического исследования не меньшей эффективности, в котором сравнивалась монотерапия лакосамидом с таковой карбамазепином с контролируемым высвобождением (CR), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) в ответ на лакосамид были головная боль и головокружение. Частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 10,6 % у пациентов, получавших лакосамид, и 15,6 % у пациентов, получавших карбамазепин CR [2].

PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, – воспроизведенный препарат лакосамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» – BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лакосамида Вимпат® (владелец РУ: ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лакосамида позволит снизить цену современной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, и повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## Химическое название

(R)-2-ацетамидо-N бензил-3-метоксипропионамид.

## Международное непатентованное название

Лакосамид.

## Торговое название

Торговое наименование – ЛАКОСАМИД.

Внутреннее название продукта – PT-LCS

Внутренний код продукта – N031089.

## Активные ингредиенты

Действующее вещество – лакосамид.

## Фармакологическая группа

Противоэпилептические препараты. Противоэпилептические препараты. Другие противоэпилептические препараты.

## Код по АТХ

N03AX18.

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

Эпилепсией называется хроническое неинфекционное заболевание головного мозга, которое характеризуется рецидивирующими припадками, представляющими собой краткие эпизоды непроизвольного движения, они могут затрагивать как отдельные мышечные группы (локальные, парциальные), так и все тело (генерализованные) и иногда сопровождаются потерей сознания и контроля над функцией кишечника или мочевого пузыря.

Существует классификация эпилептических припадков на основе клинических проявлений. К основным типам относят генерализованные, парциальные и неклассифицированные припадки. Среди генерализованных приступов также выделяют тонико-клонические припадки (первичные или вторичные), которые сочетают в себе тонические приступы, т.е. резкие мышечные сокращения, во время которых отдельные конечности или все тело застывают в одном положении, и клонические – нерегулярные и быстрые мышечные сокращения. Эпизоды припадков являются результатом чрезмерных импульсов в группе клеток мозга. Наиболее распространенными принято считать парциальные эпилептические припадки, которые составляют примерно 60 % зарегистрированных случаев. Что касается генерализованных и неклассифицированных эпилептических припадков, на их долю приходится 30 % и 10 % зарегистрированных случаев соответственно.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией, что делает ее одним из самых распространенных неврологических заболеваний во всем мире [3]. Распространенность эпилепсии в разных странах мира значительно различается, особенно между странами с высоким и низким уровнем дохода. Большинство людей с эпилепсией проживают в странах Юго-Восточной Азии, Латинской Америки и Африки, где уровень новых случаев в два раза выше, чем в странах с высоким уровнем дохода. Также наблюдается тенденция к более высокой распространенности эпилепсии в сельской местности, чем в городах [4]. По данным Минздрава распространенность эпилепсии в России составляет 243 человека на 100 тыс. Общее количество зарегистрированных пациентов составляет 347 тыс. человек, 35 % из которых – дети и подростки до 18 лет [5]. У 20-30% больных эпилепсия является пожизненной [6].

Эпилепсия составляет значительную часть бремени болезней в мире. На данный момент доля населения с активной эпилепсией (т.е. продолжающимися приступами или нуждающимися в лечении) составляет от 4 до 10 на 1000 человек.

Согласно статистике, ежегодно во всем мире эпилепсия диагностируется у 5 миллионов человек. В странах с высоким уровнем дохода эпилепсия ежегодно диагностируется у 49 человек на 100 000 человек. В странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель может достигать 139 на 100 000 человек. Вероятно, это связано с повышенным риском эндемических состояний, таких как малярия или нейроцистицеркоз, более высокий уровень дорожно-транспортного травматизма, родовые травмы, а также различия в медицинской инфраструктуре, наличии профилактических программ здравоохранения и доступном уходе. Почти 80% людей с эпилепсией живут в странах с низким и средним уровнем дохода [3.]

Смертность при эпилептическом статусе существенно высока, показатели летальности составляют от 4,6 % до 39 % в зависимости от причины и продолжительности заболевания, а также от возраста исследуемой популяции. Есть мнение, что наиболее значительное влияние на смертность также оказывают тонико-клонические (первичные или вторичные) припадки [4].

На эпилепсию приходится более 0,5% глобального бремени болезней – интегрального показателя лет жизни, утраченных вследствие преждевременной смертности, и лет, прожитых в состоянии неполноценного здоровья, на определенный момент времени. Эпилепсия имеет ощутимые экономические последствия, обусловленные потребностью в медицинской помощи, преждевременной смертностью, снижением трудоспособности, необходимостью оплачивать расходы на лечение. Примерно три четверти пациентов, страдающих эпилепсией, в странах с низким уровнем дохода не принимают необходимой терапии из-за низкой доступности противосудорожных препаратов [4]. В России среди взрослых трудоспособных пациентов эпилепсией 20-30% остаются безработными [6].

### Существующие варианты терапии

Цель лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.); обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов; сохранение оптимального качества жизни [7].

*Лечение эпилепсии имеет следующие подходы:*

* терапия ПЭП (выбор ПЭП в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии/эпилептического синдрома, стартовая монотерапия, альтернативная монотерапия, рациональная политерапия, принципы комбинирования ПЭП и др.);
* хирургическое вмешательство.

При некоторых формах эпилепсии может помочь хирургическое лечение, существуют пациенты, которым может не потребоваться лечение, но большинству пациентов с эпилепсией требуется хроническая фармакологическая терапия. За последнее десятилетие было внедрено несколько новых методов медикаментозного лечения эпилепсии, включая новые противоэпилептические препараты (ПЭП) и стимуляцию блуждающего нерва (СБН). Новые ПЭП отличаются от более старых несколькими важными аспектами, включая механизм действия, спектр активности и фармакокинетику. Однако более 30 % пациентов по-прежнему недостаточно контролируют приступы или испытывают значительные нежелательные эффекты имеющихся в настоящее время ПЭП. Следовательно, по-прежнему существует потребность в ПЭП с более высокой эффективностью и переносимостью.

ПЭП являются основной симптоматической терапией для людей, страдающих эпилепсией, но не все пациенты отвечают на лечение, у некоторых сохраняется наличие приступов.

*Основные ПЭП, применяемые при различных типах приступов у взрослых:*

* при фокальных припадках и большинстве генерализованных типов припадков: вальпроевая кислота, бензодиазепины, фенобарбитал, примидон, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, зонисамид, руфинамид, фелбамат;
* в первую очередь при очаговых припадках, со вторичной генерализацией или без нее: карбамазепин, фенитоин, габапентин, лакосамид, окскарбазепин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин;
* при абсансах: этосуксимид [8].

Механизм действия ПЭП можно разделить на четыре группы в зависимости от мишени, на которую воздействует препарат: (1) модуляция потенциал-зависимых ионных каналов, включая натриевые, кальциевые и калиевые каналы; (2) усиление ингибирования γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) за счет воздействия на ГАМКA-рецепторы, транспортер GAT1 ГАМК или ГАМК-трансаминазы; (3) прямая модуляция синаптического высвобождения путем воздействия на компоненты механизма высвобождения, включая синаптический везикулярный белок 2A (SV2A) и α2δ субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов; (4) ингибирование синаптического возбуждения, опосредованного ионотропными глутаматными рецепторами, включая рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионата. Результатом взаимодействия с перечисленными мишенями является изменение свойств внутренней возбудимости нейронов или изменение быстрой тормозной или возбуждающей нейротрансмиссии. Таким образом, снижается вероятность возникновения припадков за счет снижения способности нейронов к активированию потенциалов действия с высокой скоростью и снижения синхронизации в локализованных нейронных ансамблях. Кроме того, ПЭП препятствуют распространению аномального возбуждения на соседние и отдаленные участки мозга. Это происходит за счет усиления ингибирующего окружения, функции преимущественно ГАМК, высвобождаемой интернейронами, действующими на ГАМКA рецепторов, а также путем ингибирования глутамат-опосредованной возбуждающей нейротрансмиссии в сети главных (релейных) нейронов [9].

В России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, карбамазепин, клоназепам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, эсликарбазепин [7].

Хирургическое вмешательство дает шанс на ремиссию приступов у 30%–40% пациентов с фокальной эпилепсией, у которых приступы продолжаются, несмотря на прием противоэпилептических препаратов. Хирургия включает в себя такие методы, как каллозотомия (разъединение полушарий головного мозга) и имплантация стимулирующих устройств. Предоперационная оценка направлена ​​на выявление эпилептогенной зоны и предотвращение послеоперационных неврологических и когнитивных дефицитов. Это подразумевает оптимальную визуализацию, длительные записи видеоэлектроэнцефалограммы (ЭЭГ), а также нейропсихологические и психиатрические оценки; некоторым пациентам затем может потребоваться визуализация с помощью ядерной медицины и внутричерепная запись ЭЭГ. Наилучшие результаты наблюдаются у пациентов с электроклинически конкордированным структурным поражением на МРТ (60%–70% ремиссии приступов). Более низкие показатели снижения количества приступов ожидаются у людей с экстратемпоральными очагами, фокально-двусторонними тонико-клоническими приступами, сопутствующими психиатрическими патологиями и трудностями в обучении. Тем не менее, хирургическое вмешательство при эпилепсии применяется достаточно редко [10].

Кетогенная диета является одним из вариантов лечения пациентов с эпилепсией, которые устойчивы к противосудорожным препаратам. Данный вид терапии приводит к увеличению циркулирующих кетонов, что может способствовать повышению эффективности в лечении фармакорезистентных судорог [9].

Нейромодуляция является еще одним терапевтическим инструментом для врачей, ведущих пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией. Рандомизированные контролируемые исследования стимуляции блуждающего нерва (VNS), глубокой стимуляции мозга в переднем ядре таламуса (DBS) и ответной нейростимуляции (RNS) подтверждают безопасность и значительное влияние на уменьшение припадков, а также предполагают снижение риска внезапной необъяснимой смерти от эпилепсии. Значительное уменьшение судорог наблюдается через 3 месяца при использовании DBS, RNS и VNS в рандомизированных контролируемых исследованиях. У значительного количества пациентов наблюдалась ремиссия приступов в течение 6 и более месяцев. Количество и расположение эпилептогенных очагов, сопутствующие заболевания являются важными факторами, влияющими на эффективность и выбор метода лечения. Выбор метода нейромодуляции может быть индивидуально адаптирован ко всем пациентам на основе зафиксированных симптомов [11].

### Вводная информация по исследуемой терапии

Лакосамид был синтезирован как представитель семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина.

Механизм действия лакосамида пока полностью не изучен. Однако предполагается двойной механизм действия: он избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) и взаимодействует с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который главным образом экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в дифференцировке нейронов и росте аксонов.

Лакосамид проявлял противоэпилептическую активность на различных моделях припадков у грызунов при генерализованных и комплексных парциальных припадках и эпилептическом статусе.

В доклинических экспериментах лакосамид в комбинации с леветирацетамом, карбамазепином, фенитоином, вальпроатом, ламотриджином, топираматом или габапентином проявлял синергический или аддитивный противосудорожный эффект.

PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, - воспроизведенный препарат лакосамида, разработанный разработанный партнером АО «Р-Фарм» – Brawn Biotech Ltd, India. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и планируемой к выпуску дозировке (200 мг) референтному препарату Вимпат® (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия).

Таким образом, представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Вимпат® (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лакосамида позволит снизить цену современной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 16 лет и старше.

## Ожидаемые показания к применению

* В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией.
* В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

## Список литературы

1. EMA CHMP assessment report Vimpat. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-ii-0060-g-epar-assessment-report-variation\_en.pdf
2. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Vimpat. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information\_en.pdf
3. WHO: Fact sheets. Epilepsy. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy
4. Trinka E., Rainer L.J., Granbichler C.A. Zimmermann G. and Leitinger M. Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. Front. Epidemiol. 2023 Feb;3:1081757. doi: 10.3389/fepid.2023.1081757
5. ФМБА России: Известия: Эпилептолог Георгий Авакян — о способах лечения заболевания и мифах в отношении него. Доступно на: https://fmba.gov.ru/press-tsentr/smi-o-nas/detail/?ELEMENT\_ID=68198
6. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С., Григорьев В.Ю., Медников О.И., Бекетов А.С. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Специальный выпуск. 2004;(4):2-90.
7. Клинические рекомендации – Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей – 2022-2023-2024 (15.08.2022) – Утверждены Минздравом РФ. Доступно на: http://disuria.ru/\_ld/12/1228\_kr22G40G41MZ.pdf?ysclid=lzi1paipea539694720
8. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011 May; 10(5):446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
9. Rogawski M.A., Löscher W. and Rho J.M. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 May; 6(5): a022780. doi: 10.1101/cshperspect.a022780
10. Rugg-Gunn F., Miserocchi A., McEvoy A. Epilepsy surgery. Pract Neurol. 2020 Feb;20(1):4-14. doi: 10.1136/practneurol-2019-002192.
11. Simpson HD, Schulze-Bonhage A, Cascino GD, Fisher RS, Jobst BC, Sperling MR, and Lundstrom BN. Practical considerations in epilepsy neurostimulation. Epilepsia. 2022 Oct; 63(10): 2445–2460. doi: 10.1111/epi.17329

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

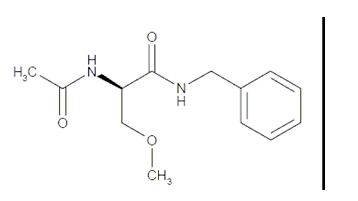
## Описание свойств исследуемого препарата

### Химическая формула

C13H18N2O3

### Структурная формула

Рисунок 2‑1. Структурная формула лакосамида.



**Молекулярная масса:** 250,30г/моль

### Физико-химические и фармацевтические свойства

Лакосамид представляет собой негигроскопичный порошок от белого до светло-желтого цвета, плохо растворимый в водных растворителях как при 25 °C, так и при 37 °C, и может быть классифицирован как лекарственное вещество 1 класса по системе классификации биофармацевтических препаратов (BCS). Его химическое название - (R)-2-ацетамидо-N‑бензил-3-метоксипропионамид.

Были идентифицированы четыре кристаллические модификации и одна аморфная форма лакосамида, однако в процессах синтеза обычно образуются только кристаллические полиморфы 1 и 2.

R-конфигурация представляет собой активное вещество, которое подтверждено как энантиомерно чистое.

## Лекарственная форма

### Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-LCS планируется выпускать в единственной дозировке – 200 мг.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от слегка желтоватого до серовато-зеленого цвета.

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата лакосамид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм»).

### Состав лекарственной формы

Таблица 2‑1. Состав лекарственного препарата PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм»).

| **Для дозировки** | | **60 мг** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* | | |
| Апалутамид 25% м/м | 240,00 мг | |
| в пересчете на апалутамид | 60,00 мг | |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 280,00 мг | |
| Кроскармеллоза натрия | 48,00 мг | |
| Кремния диоксид коллоидный | 23,00 мг | |
| Магния стеарат | 9,00 мг | |
| **Масса ядра:** | **600,0 мг** | |
| *Пленочная оболочка:* | 18,00 мг | |
| lnstacoat Aqua II A02R0466  Вода очищенная – q.s. |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **618,00 мг** | |

Препарат PT-LCS, разработанный партнером АО «Р-Фарм» **–** Brawn Biotech Ltd, India, полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ референтному препарату лакосамида Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ (табл. 2-2).

Таблица 2‑2. Сопоставление составов препарата PT-LCS (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия) в дозировке 200 мг.

| **Компонент** | **Количество** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество* |  |
| Лакосамид | 200 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 56 мг |
| Гипролоза низкозамещенная | 50 мг |
| Просолв HD 90 (МКЦ и кремния диоксид коллоидный безводный) | 125,2 мг |
| Кросповидон | 40 мг |
| Магния стеарат | 4,8 мг |
| Гипролоза | 4 мг |
| *Пленочная оболочка:* |  |
| [поливиниловый спирт – 40%, тальк – 14,8%, макрогол – 20,2%, титана диоксид (Е171) – 20%, краситель индиго кармин FD&C синий 2 – 5%] | 10,00 мг |

### Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг.

При производстве на предприятии Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия:

По 14 таблеток в перфорированном блистере из фольги алюминиевой.

По 1 или 4 перфорированных блистера с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного с контролем первого вскрытия.

## Правила хранения и обращения

### Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 30ºС, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке..

### Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат PT-LCS (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лакосамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лакосамида Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-LCS были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата лакосамида. Поскольку лекарственный препарат PT-LCS является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения лакосамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства лакосамида.

По результатам исследований *in vivo/in vitro* были предложены два возможных механизма действия лакосамида:

1. Связывание активного R-энантиомера лакосамида с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который, как было показано, участвует в дифференцировке нейронов, поляризации и разрастании аксонов, индуцируемом нейротрофическими факторами, такими как нейротрофический фактор головного мозга. Было показано, что лакосамид ослабляет рост аксонов, индуцированный фактором роста нервов, но не базальный нервный отросток.

2. Селективное усиление медленной инактивации натриевых каналов, без влияния на быструю инактивацию. Этот эффект может приводить к нормализации порогов активации и снижению патофизиологической гиперреактивности, тем самым эффективно контролируя гипервозбудимость нейронов.

Абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию лакосамида изучали на мышах (CD-1), крысах (Спраг-Доули) и собаках (бигль), а также на кроликах (новозеландские белые). Данные были получены в результате как фармакокинетических, так и токсикокинетических исследований с использованием перорального, внутривенного и внутрибрюшинного введения, различных уровней доз и продолжительности лечения. Концентрации основного О-десметильного метаболита человека (SPM 12809) в плазме крови определяли у мышей, крыс и собак, а дезацетиловый метаболит (SPM 6912) - количественно в плазме крови мышей.

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. После приема внутрь концентрация неизмененного лакосамида в плазме крови быстро возрастает и достигает Cmax примерно через 0,5-4 часа после применения. Лакосамид обладает низкой способностью к связыванию с белками и объемом распределения, Vd составляет приблизительно 0,6 л/кг. Связывание лакосамида с белками плазмы крови составляет не менее 15 %. Период полувыведения составляет около 13 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). 95 % от дозы лакосамида выводится из системного кровотока в основном путем почечной экскреции и биотрансформации. Метаболизм лакосамида полностью не изучен. Основными соединениями, выводимыми с мочой, являются неизмененный лакосамид (примерно 40 % от дозы) и его О-десметильный метаболит менее (менее 30 %). Данные *in vitro* показали, что CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-десметильного метаболита, однако основной изофермент, участвующий в этом процессе, не был подтвержден *in vivo*.

В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809 (данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Лакосамид имеет один хиральный центр, и его вводят в R-форме. Исследования *in vitro* показали, что лакосамид может как индуцировать, так и ингибировать CYP3A4.

Токсикологическая программа исследования лакосамида включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость, антигенность, иммунотоксичность, зависимость).

NOAEL составляла 31,6 мг/кг как у мышей, так и у крыс после перорального введения. Токсичность при однократном введении также оценивали у собак; единственная доза была равна 15 мг/кг при пероральном введении через зонд. Наблюдаемые усиленное фармакодинамическое воздействие на центральную нервную систему было дозозависимым и дозолимитирующим. Концентрация лакосамида у самок мышей в группах с высокими дозами и после перорального введения составила 31,8 мкг/мл при 316 мг/кг и 124 мкг/мл при 464 мг/кг. При сравнении нелетальных доз с аллометрической поправкой кратная доза для человека, 12 мг/кг (600 мг в сутки и пациент с массой тела 50 кг, дают 12 мг/кг), составила приблизительно 2 у мышей и не имела предела у крыс и собак.

Исследования токсичности повторных доз проводились на мышах, крысах и собаках. Мышам вводили лакосамид в дозе до 270 мг/кг в течение 13 недель. Воздействие на центральную нервную систему начиналось при дозе 60 мг/кг, и других признаков токсичности отмечено не было. У мышей не было выявлено органа-мишени, возможно, из-за центральных дозолимитирующих эффектов. Предполагалось, что NOAEL составляет 60 мг/кг, хотя незначительные эффекты, связанные с центральной нервной системой, были очевидны уже при этом уровне дозы. При NOAEL Cmax была равна 29 мкг/мл, а AUC0-24ч - 97 мкг·ч/мл. Крысам вводили лакосамид в дозе до 180 мг/кг перорально в течение 26 недель (извлечение в течение 4 недель) и до 50 мг/кг внутривенно (болюсно) в течение 2 недель. В исследованиях при пероральном введении наблюдались дозолимитирующие эффекты, связанные с центральной нервной системой, при 180 мг/кг и выше, а после внутривенного введения - при 50 мг/кг. Самки крыс были более подвержены воздействию на центральную нервную систему, чем самцы.

Печень также была органом-мишенью у крыс; при введении около 100 мг/кг наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови, холестерина, триглицеридов и аланинаминотрансферазы, а также умеренное увеличение массы печени как у самцов, так и у самок. В дозе 300 мг/кг через 13 недель появилась легкая или умеренная гипертрофия центрилобулярных и периферических гепатоцитов с увеличением грубого ретикулума и митохондрий. Некоторые митохондрии имели нетипичную морфологию и были классифицированы как мега-митохондрии. Было показано, что лакосамид метаболизируется *in vitro* с участием CYP2C19 с образованием SPM 12809 как у крыс, так и у человека. Кроме того, в исследовании канцерогенности повышение уровня АЛТ и увеличение массы печени наблюдалось после 13 недель введения средних и высоких доз, однако на 52‑й неделе и далее повышение было меньшим и статистически незначимым. Ни в одном из исследований на мышах и собаках при максимальных изученных дозах не было обнаружено воздействия на печень (ферменты, масса тела или гистопатология). В 13 недельных и 26-недельных исследованиях с пероральным введением наблюдался незначительный диуретический эффект, увеличение диуреза с сопутствующим разведением растворенных веществ в моче (снижение содержания азота, креатинина, натрия и калия) и увеличение некоторых гематологических показателей (средний объем клеток, сегментоядерные нейтрофилы и среднее содержание гемоглобина в эритроците). Все эти изменения были незначительными, и в клинических условиях мочегонных эффектов не наблюдалось. В 6-месячном исследовании при приеме внутрь в дозе NOAEL (90 мг/кг) Cmax составила 26 мкг/мл, а AUC0-∞ - 299 мкг·ч/мл, что оставляет запас по сравнению с максимальной экспозицией для человека (200 мг 2 р/сут) 2,4 для Cmax и 3,0 для AUC.

Собакам лакосамид вводили перорально в дозе до 20/25 мг/кг в течение 12 месяцев (восстановление в течение 4 недели) перорально и до 16 мг/кг в течение 2 недель внутривенно (болюсно). У собак органом-мишенью было сердце. В 30-дневных, 3-месячных и 12-месячных исследованиях наблюдалась незначительная тенденция к увеличению частоты сердечных сокращений после перорального применения. Это увеличение было умеренной величины, статистически значимое только у самцов при средней дозе (12 мг/кг) в течение 3-месячного исследования. лакосамид вызывает снижение артериального давления (на 7-8 %), увеличение частоты сердечных сокращений (на 3-7 %) из-за снижения сократительной способности и кратковременный гипотензивный эффект при 11,3-22,6 мкг/мл, что, однако, превышает диапазон Cmax, полученный после применения максимальной рекомендованной клинической дозы. Эти эффекты сопровождались увеличением интервала PR и продолжительности комплекса QRS на 4-6 % и 8-11 %, соответственно. При более высоких дозах (15-45 мг/кг) наблюдались более серьезные нарушения проводимости, такие как АВ-блокада, АВ-диссоциация и узловой ритм. Эффекты, обусловленные центральной нервной системой, снижение потребления пищи и параметров массы тела, наблюдались при дозах около 20 мг/кг и выше. В исследовании с внутривенным введением наблюдался незначительный мочегонный эффект, однако мочегонного эффекта у собак после перорального введения отмечено не было. Местной токсичности после внутривенного введения отмечено не было.

В 12-месячном исследовании при NOAEL (10 мг/кг) Cmax составляла 14 мкг/мл, а AUC0-∞ - 71 мкг·ч/мл у самцов и 55 мкг·ч/мл у самок. В исследовании с внутривенным введением при NOAEL (8 мг/кг) Cmax составила 13 мкг/мл, а AUC0-∞ - 48 мкг·ч/мл.

В двух тестах Эймса не было обнаружено мутагенного эффекта ни у одного из изученных штаммов, независимо от метаболической активации. Лакосамид был отрицательным в двух тестах *in vivo*, микроядерном тесте на мышах и в анализе репаративного синтеза ДНК (UDS) у крыс. Клинические признаки были дозолимитирующими в исследованиях *in vivo*.

Двухлетние исследования канцерогенности были проведены на мышах и крысах с пероральным введением до 180 мг/кг (мыши), 160 мг/кг (самцы крыс) и 160/180/200 мг/кг (самки крыс). В обоих исследованиях было проведено полное гистопатологическое обследование, и ни у одного из видов не наблюдалось опухолевых или неопухолевых поражений, обусловленных лакосамидом или носителем.

## Доклиническая фармакология

### Механизм действия

Лакосамид был синтезирован как член семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина. Механизм действия лакосамида пока полностью не изучен. Однако предполагается двойной механизм действия: он избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) и взаимодействует с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который главным образом экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в дифференцировке нейронов и росте аксонов.

### Первичная фармакодинамика

По результатам исследований *in vivo/in vitro* были предложены два возможных механизма действия лакосамида:

1. Связывание активного R-энантиомера лакосамида с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который, как было показано, участвует в дифференцировке нейронов, поляризации и разрастании аксонов, индуцируемом нейротрофическими факторами, такими как нейротрофический фактор головного мозга. Было показано, что лакосамид ослабляет рост аксонов, индуцированный фактором роста нервов, но не базальный нервный отросток.

2. Селективное усиление медленной инактивации натриевых каналов, без влияния на быструю инактивацию. Этот эффект может приводить к нормализации порогов активации и снижению патофизиологической гиперреактивности, тем самым эффективно контролируя гипервозбудимость нейронов

Лакосамид был изучен на различных моделях судорог, спровоцированных химическими веществами, вызывающими судороги, и не блокировал генерализованные тонико-клонические судороги, вызванные антагонистом ГАМК-рецепторов бикукуллином и блокатором хлорных каналов пикротоксином. Лакосамид также был неэффективен в отношении клонических судорог, вызванных п/к болюсным введением пентилентетразола, химического вещества, вызывающего судороги, крысам и мышам. Лакосамид в дозах 20 и 50 мг/кг в/б полностью подавлял тонические судороги, а в дозе 50 мг/кг также частично подавлял клонические судороги, индуцированные NMDA у самцов мышей.

Лакосамид, но не S-энантиомер и не его основной метаболит SPM 12809, предупреждал судороги как у мышей, так и у крыс, вызванные максимальным электросудорожным шоком (MES), то есть лакосамид эффективно предупреждает распространение судорог. Лакосамид также был изучен на модели электростимулированных лимбических припадков у мышей, показав защиту от клонических припадков и стереотипного поведения.

Лакосамид был эффективен в модели киндлинга гиппокампа, которая воспроизводила комплексный парциальный припадок. Лакосамид также был одинаково эффективен в этой модели по сравнению с референтными противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота и этосуксимид), вводимыми в максимально эффективных дозах.

Лакосамид был также активен на моделях эпилептического статуса. Лимбические припадки, вызванные самоподдерживающимся эпилептическим статусом у крыс, прекращались в течение 15 мин после инъекции лакосамида и не повторялись в течение следующих 24 ч.

Нейропротекторная способность наблюдалась при гистологическом исследовании срезов головного мозга (дорсальный гиппокамп), собранных через 72 ч после эпилептического статуса, которое выявило значительно меньшее повреждение у крыс, получавших лакосамид, по сравнению с контрольными животными.

Лакосамид не оказывал влияния на генетической модели отсутствия эпилепсии у животных.

### Вторичная фармакодинамика

Многочисленные вторичные фармакодинамические исследования показали антиноцептивное действие на моделях животных с невропатической болью, острой и хронической воспалительной болью, при раке и скелетно-мышечной боли, но не при висцеральной боли. Нейропротекторный эффект лакосамида наблюдался *in vitro* при концентрациях (≥ 1 мкмоль/л). Значительное снижение объема инфаркта (25 мг/кг в/б) было отмечено на одной модели животных для нейропротекции in vivo, в то время как другое исследование объема инфаркта дало отрицательный результат. Признаки действия против поздней дискинезии были продемонстрированы на мышах при в/б введении в дозе 30 мг/кг. Кроме того, лакосамид в дозах 1 мг/кг и выше был эффективен на модели животных с эссенциальным тремором. Незначительный эффект был отмечен на некоторых моделях психических расстройств у животных.

### Фармакологическая безопасность

Фармакологические исследования безопасности были проведены на мышах, крысах, собаках и обезьянах или на созданных моделях *in vitro* на центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах в соответствии с действующими рекомендациями и руководящими указаниями ICH S7A (2000) и ICH S7B (2005). Кроме того, было оценено влияние на почки, желудочно-кишечный тракт и вегетативную нервную систему. Исследования на животных для выявления способности препарата вызывать злоупотребление были проведены в соответствии с «Руководством EMEA по проведению доклинических исследований способности лекарственных препаратов вызывать зависимость» (EMEA/CHMP/SWP/94227/2004).

**Влияние на сердечно сосудистую систему и вегетативную нервную систему**

Исследования *in vitro* на волокнах Пуркинье, канале SCN5A человека, миоцитах желудочков морской свинки и исследование *in vivo* на собаках с суммарным применением лакосамида были проведены в полном соответствии с принципами GLP.

В исследованиях *in vitro* лакосамид снижал продолжительность потенциала действия в сердечной ткани и ток натрия в изолированных клетках, начиная с концентраций, которые не должны достигаться в клинических условиях, т. е. от 50 до 60 мкмоль/л (ок. 12-15 мкг/мл), что соответствует 300 мг 2 р/сут. Влияние на натриевый ток зависело от мембранного потенциала, причем более сильное ингибирование наблюдалось при более деполяризованных потенциалах. Положительная зависимость частоты от использования наблюдалась в рекомбинантных натриевых каналах человека, тогда как влияние на потенциалы действия в волокнах Пуркинье не проявляло частотной зависимости в используемых экспериментальных условиях. Исследования сердечных ионных токов предполагают, что ингибирование натриевых токов, предположительно за счет усиления медленной инактивации, отвечает за изменения формы потенциала действия в волокнах Пуркинье.

*Опорные исследования сердечно-сосудистой системы in vivo на собаках и обезьянах*

В исследовании GLP на собаках под анестезией с установленными датчиками внутривенное введение лакосамида вызывало кратковременные гипотензивные эффекты, которые проявлялись во время достижения максимального уровня препарата в плазме крови (Tmax), т. е. через 2-5 минут после в/в введения. Уровни лакосамида в плазме крови, вызывающие этот эффект (от 11,3 до 22,6 мкг/мл), начинались при уровнях в плазме крови, обнаруженных у человека после применения два раза в сутки 300 мг (14,5 ± 1,7 мкг/мл), что являлось первоначально предложенной максимальной рекомендуемой дозой для человека (МРДЧ). В ходе оценки заявитель изменил рекомендации по дозированию из-за неблагоприятного соотношения пользы и риска при дозе 600 мг/сут. Таким образом, МРДЧ была снижена с 600 мг/сут до 400 мг/сут (см. Клиническую часть). Небольшое, но статистически значимое снижение артериального давления (на 7-8 % при начальной предполагаемой концентрации в плазме крови при дозе 600 мг/сут, эквивалентной МРДЧ) после применения лакосамида, скорее всего, обусловлено действием кардиодепрессанта, а не влиянием на кровеносные сосуды, поскольку существенного изменения периферического сопротивления не наблюдалось. При всех изученных дозах (т. е. 2-12 мг/кг) было определено незначительное, но статистически значимое увеличение частоты сердечных сокращений (3-7 %). Активность кардиодепрессантов характеризовалась главным образом снижением сократительной способности, о чем свидетельствовало снижение систолического давления в левом желудочке (ДЛЖ) и dP/dt, а также снижение сердечного выброса, которое составило 7-9 %, 12-17 % и 6-7 %, соответственно, при концентрациях в плазме крови, эквивалентных таковым при дозе 600 мг/сут. Эти эффекты сопровождались удлинением интервала PR и длительности комплекса QRS на 4-6 % и 8-11 %, соответственно, при концентрациях препарата, эквивалентных таковым при дозе 600 мг/сут.

Эти изменения зависели от дозы и неизменно обнаруживались во всех гемодинамических исследованиях лакосамида у собак под анестезией с установленными датчиками. На предсердную проводимость влияли меньшие дозы, чем на желудочковую. Более высокие дозы (15-45 мг/кг внутривенно) лакосамида были изучены лишь на нескольких собаках под анестезией с установленными датчиками. В этих ранних исследованиях наблюдались более серьезные нарушения проводимости, такие как АВ-блокада, АВ-диссоциация и узловой ритм. АВ-диссоциация сопровождалась заметным снижением артериального давления и сердечного выброса. Результаты этих исследований указывают на то, что влияние лакосамида на показатели электрокардиограммы (ЭКГ) зависит от дозы. Однако из-за небольшого количества животных четкой зависимости доза-эффект установить не удалось. Влияние на сердечную проводимость и гемодинамические параметры, аналогичные таковым у собак, также наблюдалось у обезьян при в/в введении в дозах 30 мг/кг и выше.

Из-за небольшого числа изученных животных (n=3) не удалось установить зависимости влияния от дозы, но, подводя итог исследованию на обезьянах, лакосамид вызывал дозозависимое временное снижение артериального давления и нарушения предсердной и желудочковой проводимости. Однако степень тяжести у разных животных значительно различалась.

Отрицательные дромотропные, а также отрицательные инотропные эффекты уже были описаны для ряда различных модуляторов натриевых каналов. Были описаны кардиодепрессантные эффекты карбамазепина и фенитоина у собак, находящихся под наркозом.

**Влияние на центральную нервную систему (ЦНС)**

Ранний нейрофармакологический скрининг-тест на самцах мышей: эффектов обнаружено (10 мг/кг в/б). Координация движений (тест с вращающимся стержнем) у самцов мышей и крыс: лакосамид в зависимости от дозы ухудшал активность мышей в тесте с вращающимся стержнем (8, 16 и 32 мг/кг в/б) и у крыс (32, 64 и 128 мг/кг), с заметными эффектами при 32 мг/кг у обоих видов.

Серия тестов Ирвина (как часть скрининга эффективности) на крысах и мышах в/б или п/о: лакосамид вызывал качественно схожие эффекты у обоих видов и при обоих способах применения, включая дозозависимый седативный эффект, походку вразвалку, снижение мышечного тонуса и при более высоких дозах атаксию, тремор и гипотермию. Снижение частоты дыхания наблюдалось у крыс после введения 32 мг/кг в/б или 256 мг/кг п/о. Хвост Штрауба наблюдался после в/б введения 32 мг/кг у мышей и 64 мг/кг у крыс. Судороги возникали у мышей при введении 64 мг/кг в/б.

GLP-модифицированный тест Ирвина на крысах: лакосамид не оказывал статистически значимых нейроповеденческих нейротоксических или нейровегетативных эффектов (3 и 10 мг/кг), индуцировал статистически значимое снижение спонтанной двигательной активности, замедленную пассивность при прикосновении пальцем и повышение тонуса тела и брюшной полости (25 мг/кг), эффекты были более выраженными и длительными при дозах 50 и 75 мг/кг. Кроме того, при дозе 75 мг/кг статистически значимое снижение силы хвата наблюдалось через 60 или 240 минут после введения препарата. Лакосамид не оказывал влияния на температуру тела ни в одной из изученных доз. Было у, что установлено что NOEL составляет 10 мг/кг п/о.

Нейротоксические эффекты лакосамида оценивали в двух исследованиях на крысах: вакуолизации нейронов или гибели клеток не наблюдалось через 4 ч или 72 ч после однократного в/б введения 10 или 50 мг/кг лакосамида, в то время как введение МК-801 приводило к ожидаемой вакуолизации нейронов и некрозу.

### Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Лакосамид оказывал синергическое действие с диазепамом на модели эпилептического статуса у крыс с кобальтом/гомоцистеином. ED50 лакосамида снижалась на 91 % в присутствии диазепама.

Лакосамид также был изучен в формалиновом тесте поздней фазы на устойчивую боль у крыс с целью оценки фармакодинамического взаимодействия с обычными анальгетиками. Полученные результаты свидетельствуют о следующих взаимодействиях:

• При применении лакосамида в дозе 20 мг/кг и габапентина в дозах 50 и 100 мг/кг наблюдались аддитивные эффекты.

• Наблюдались синергические эффекты между лакосамидом 10 мг/кг и дулоксетином 8 мг/кг (более сильное обезболивающее действие комбинации по сравнению с суммой эффектов каждого вещества по отдельности).

• Четкого взаимодействия между лакосамидом и напроксеном не наблюдалось.

• Наблюдались синергические эффекты между лакосамидом 10 и 20 мг/кг и морфином 2 и 4 мг/кг (более сильное обезболивающее действие комбинации по сравнению с суммой эффектов каждого вещества по отдельности).

• Между лакосамидом 10 мг/кг и мемантином 8 мг/кг и между лакосамидом 20 мг/кг и мемантином 4 мг/кг наблюдалось слабое синергичное действие (более сильное обезболивающее действие комбинации по сравнению с суммой эффектов каждого вещества по отдельности).

При регистрации оригинального препарата лакосамида по запросу Комитета по лекарственным препаратам для человека (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) предоставлены данные о взаимодействии лакосамида с другими ПЭП. Результаты одного крупномасштабного исследования с использованием модели психомоторных припадков с частотой 6 Гц и теста с вращающимся стержнем на предмет двигательных нарушений показали, что лакосамид обладает особенно сильным синергическим эффектом в комбинации с леветирацетамом либо с карбамазепином. При применении лакосамида в комбинации с ламотриджином, габапентином и топираматом наблюдались дополнительные синергические эффекты. При применении вальпроата и фенитоина наблюдались чисто аддитивные эффекты. Синергических или аддитивных эффектов в отношении двигательных побочных эффектов, когда фармакодинамические взаимодействия были инфрааддитивными, не наблюдалось.

## Доклиническая фармакокинетика

Абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию лакосамида изучали на мышах (CD-1), крысах (Спраг-Доули) и собаках (бигль), а также на кроликах (новозеландские белые). Данные были получены в результате как фармакокинетических, так и токсикокинетических исследований с использованием перорального, внутривенного и внутрибрюшинного введения, различных уровней доз и продолжительности лечения. Концентрации основного О-десметильного метаболита человека (SPM 12809) в плазме крови определяли у мышей, крыс и собак, а дезацетиловый метаболит (SPM 6912) - количественно в плазме крови мышей.

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. После приема внутрь концентрация неизмененного лакосамида в плазме крови быстро возрастает и достигает Cmax примерно через 0,5-4 часа после применения. Лакосамид обладает низкой способностью к связыванию с белками и объемом распределения, Vd составляет приблизительно 0,6 л/кг. Связывание лакосамида с белками плазмы крови составляет не менее 15 %. Период полувыведения составляет около 13 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). 95 % от дозы лакосамида выводится из системного кровотока в основном путем почечной экскреции и биотрансформации. Метаболизм лакосамида полностью не изучен. Основными соединениями, выводимыми с мочой, являются неизмененный лакосамид (примерно 40 % от дозы) и его О-десметильный метаболит менее (менее 30 %). Данные *in vitro* показали, что CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-десметильного метаболита, однако основной изофермент, участвующий в этом процессе, не был подтвержден *in vivo*.

В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809 (данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Лакосамид имеет один хиральный центр, и его вводят в R-форме. Исследования in vitro показали, что лакосамид может как индуцировать, так и ингибировать CYP3A4.

### Всасывание

У мышей всасывание лакосамида после однократного перорального введения в дозе 20 мг/кг было быстрым.

Уровень радиоактивности в крови соответствовал таковому в плазме крови. Фармакокинетические параметры у самцов и самок были одинаковыми. После однократного, перорального и внутрибрюшинного введения, а также после многократного перорального введения Cmax увеличивалась приблизительно или немного менее, чем пропорционально дозе.

У крыс всасывание лакосамида после однократного перорального введения 10 мг/кг было быстрым, средняя биодоступность составляла 94 %. Уровень радиоактивности в крови соответствовал таковому в плазме крови. Максимальные уровни в плазме и крови и Tmax у самцов и самок крыс были одинаковыми, а системная экспозиция, как правило, была несколько выше у самок.

После однократного перорального применения 40 мг/кг наблюдалось вторичное повышение уровня в плазме крови, что указывает на возможность энтерогепатической рециркуляции радиоактивно меченых фрагментов.

После многократного введения системная экспозиция у самцов и самок крыс была сопоставимой, и при высоких уровнях дозы наблюдалось насыщение. У животных обоего пола системная экспозиция была несколько менее, чем пропорциональной дозе. Различий в фармакокинетических параметрах после однократного или многократного перорального применения обнаружено не было. T1/2 у крыс был равен примерно 1,3 часам.

У беременных крыс, получавших препарат перорально один раз в сутки на 7-17 й дни гестации в дозе до 300 мг/кг/сут, концентрация в плазме крови была несколько ниже, чем у небеременных самок крыс в 3-месячном исследовании после однократного введения.

У неполовозрелых крыс концентрация лакосамида в плазме крови в целом была выше, чем у взрослых, а Cmax достигалась в более поздние временные точки.

У беременных кроликов после перорального введения препарата с 6 по 18 дни гестации в дозах до 50 мг/кг зависимость концентрации лакосамида от времени в плазме крови была практически такой же, как и в 1 й день введения.

У собак всасывание лакосамида было быстрым после однократного перорального применения 10 мг/кг, при этом биодоступность в различных исследованиях варьировала от 71 до 97 %. Концентрации в крови были аналогичны таковым в плазме. После многократного введения экспозиция лакосамида была одинаковой у животных обоего пола и увеличивалась примерно пропорционально дозе. T1/2 был коротким, около 2 часов. Кумуляция лакосамида в плазме крови не наблюдалась.

### Распределение

Распределение в тканях после однократного перорального введения было изучено с помощью качественной авторадиографии всего тела и взятия образцов тканей. *In vitro* также определяли связывание с белками плазмы и распределение в клетках крови.

У мышей распределение в тканях было обширным после однократного перорального введения 20 мг/кг [14С]-лакосамида в течение 72 часов после введения препарата. Самые высокие концентрации наблюдались в слизистой оболочке желудка и почках, позже - в органах обмена веществ и выделения, а также в слезных железах. В целом концентрации в тканях были ниже системной экспозиции в течение 4 часов после введения препарата и превышали системную экспозицию, начиная с 8 часов. Через 72 часа после введения препарата концентрации снижались до 0,3-11 % от максимальных значений. Концентрации в тканях у самцов и самок мышей в целом были одинаковыми. Специфического связывания с какой-либо тканью отмечено не было.

У белых крыс распределение в тканях было быстрым после перорального или внутривенного однократного введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида. Распределение было равномерным и активным после обоих способов введения, ни в одном органе не наблюдалось чрезмерной концентрации или преимущественного поглощения. Значительного сохранения радиоактивности не наблюдалось ни в одном органе через 48 часов после введения препарата. Распределение у животных обоего пола было одинаковым, и, не считая желудочно-кишечный тракт и содержимое, после перорального и внутривенного введения общая картина распределения была сопоставимой.

У самцов пигментированных крыс после однократного перорального введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида самые высокие концентрации были достигнуты в свертывающей железе, за которой следовали кора и мозговое вещество почек, увеальный тракт и печень. Радиоактивность была обнаружена в центральной нервной системе с очень незначительными региональными различиями в ее распределении в головном мозге и с концентрациями примерно вдвое ниже, чем в плазме крови. На момент окончательного отбора образцов (через 35 дней после введения препарата) большинство тканей (за исключением надкостницы, периодонтальной мембраны, кожи и хрусталика) содержали радиоактивность в количестве ниже предела количественного определения. После однократного внутривенного введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида радиоактивность была наибольшей в коре и мозговом веществе почек, а также в стенке пищевода, свертывающей железе, увеальном тракте, предстательной железе и слизистой оболочке тонкой кишки.

У беременных/лактирующих крыс на 18-й день беременности или у самок на 10-й день после родов после однократного перорального введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида радиоактивность широко распределялась в тканях материнской особи. Радиоактивность, обусловленная [14C]- лакосамидом, легко проникает через плацентарный барьер с концентрациями в тканях плода, сопоставимыми с соответствующими тканями у беременной самки. Новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, подвергались воздействию радиоактивности с распределением, сходным с таковым в тканях матери.

У собак после однократного перорального введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида радиоактивность широко распределялась во всех тканях, и примерно в половине тканей концентрации превышали обнаруживаемые в крови; самые высокие концентрации были обнаружены в придатках семенников, почках, желчном пузыре и печени.

При регистрации оригинального препарата лакосамида по запросу CHMP предоставлено обоснование отсутствия оценок при многократном введении в исследованиях распределения, а также рассмотрение риска кумуляции в тканях, где лакосамид все еще присутствовал через 35 дней после введения.

Согласно предоставленному обоснованию, низкие уровни радиоактивности, обнаруженные в тканях пигментированных крыс через 35 дней после введения дозы, были аналогичны таковым в других непигментированных тканях, т. е. значительного связывания с меланином не происходит. Разумно предположить, что проведенные исследования распределения после однократной дозы в тканях обеспечивают адекватную оценку распределения в тканях у крыс, поскольку аналогичные фармакокинетические параметры абсорбции и выведения были получены у самцов крыс, получавших однократную радиоактивную дозу или шесть доз без радиоактивной метки с последующей однократной радиоактивной дозой лакосамида 10 мг/кг (4 МБк/кг). Кроме того, в исследованиях токсичности при многократном введении лакосамида офтальмологические обследования или гистопатологические исследования глаз и кожи не выявили изменений, обусловленных лакосамидом. Кроме того, клинически не наблюдалось воздействия на кожу или глаза.

### Связывание с белками плазмы

Связывание [14С]-лакосамида с белками плазмы крови определяли *in vitro* путем равновесного диализа плазмы крови мышей, крыс, собак и человека в диапазоне концентраций от 1,5 до 60 мкг/мл [14С]-лакосамида. Связывание [14С]-лакосамида с белками было низким; 6,2, 5,1 и 6,1 % у мышей, крыс и человека, соответственно. Эффектов, зависимых от концентрации, обнаружено не было. У собак связывание с белками составляло 16,5 % и демонстрировало некоторую степень насыщения. Среднее распределение [14С]-лакосамида в клетках крови составило 49, 44, 47 и 54 % у мышей, крыс, собак и человека, соответственно.

### Метаболизм

**Метаболизм *in vitro***

Микросомы печени крыс, собак, яванских макак и человека инкубировали с лакосамидом при 100 мкмоль/л (25 мкг/мл). лакосамид медленно метаболизировался с одновременным образованием как фенольных, так и десметильных метаболитов в гепатоцитах животных. Профили метаболитов у крыс, собак или обезьян не выявили существенных различий между видами. В микросомах печени человека была обнаружена медленная биотрансформация лакосамида.

Суспензии культур гепатоцитов, выделенных из печени самцов мышей, крыс, собак, человека и самок кроликов, инкубировали с [14С]-лакосамидом при 10 мкмоль/л (2,5 мкг/мл). Метаболизм выглядел следующим образом: человек < кролик < собака < крыса < мышь. После 4-часовой инкубации метаболизировалось в среднем 55 % (мышь), 22 % (крыса), 7 % (кролик), 15 % (собака) и 4 % (человек) лакосамида. SPM 12809 встречался у всех видов. У мышей и человека происходило деацетилирование, у крыс, кролик и собак - гидроксилирование. Признаков наличия метаболитов II фазы не было обнаружено ни у одного вида после введения β-глюкуронидазы/арилсульфатазы либо β-глюкуронидазы, не содержащей сульфатазы.

Далее, метаболизм лакосамида изучали в микросомах печени и почек крыс и человека, в надосадочной жидкости с содержанием микросом печени и почек крыс, в плазме крови человека и в микросомах, полученных из инфицированных бакуловирусом клеток насекомых, трансфицированных кДНК цитохрома Р450 2С19 человека в концентрации 100 мкмоль/л (25 мкг/мл). Рекомбинантные микросомы CYP2C19 инкубировали при 10 мкмоль/л. Также было изучено влияние ферментов флавиномонооксигеназы.

На моделях на крысах *in vitro* наблюдалось в общей сложности 4 значимых метаболита (> 1 %). На долю SPM 12809 и SPM 12817 приходилось до 4,9 и 2,7 %, соответственно, от общей радиоактивности. Также были обнаружены следы SPM 6912. Два неизвестных полярных метаболита составляли до 1,6 и 1,5 % в образцах супернатанта печени. Один из неизвестных полярных метаболитов (до 1,5 %) был также обнаружен в супернатанте микросом почек. Образование обоих неизвестных полярных метаболитов не зависело от активности цитохрома Р450.

На моделях человека *in vitro* наблюдалось в общей сложности 3 значимых метаболита. SPM 12809 и SPM 6912 составляли до 2,5 и 1,4 %, соответственно, в микросомах печени. При использовании рекомбинантных микросом CYP2C19 человека было обнаружено 2 значимых метаболита: SPM 12809 (до 6,9 %) и полярный метаболит (до 7,7 %).

Доказательств того, что флавиномонооксигеназа участвует в биотрансформации лакосамида, получено не было.

Метаболическое образование M6, N карбамоилглюкуронида дезацетильного метаболита SPM 6912, было изучено с использованием микросом печени человека. Были идентифицированы в основном неизмененный SPM 6912 и следовые количества M6.

**Метаболизм *in vivo***

Сравнивали профили метаболитов в плазме крови, моче и кале мышей, крыс и собак. Образцы были получены после однократного перорального введения [14С]-лакосамида в дозах 20, 40 и 10 мг/кг самцам и самкам мышей, крыс и собак, соответственно, и однократного внутривенного введения крысам и собакам в дозе 10 мг/кг.

В исследовании с многократным введением крысам Спраг-Доули перорально вводили лакосамид в дозе 10 мг/кг/сут. Были проанализированы образцы плазмы крови, мочи и кала. В плазме крови SPM 12809 составляет до 36 % (через 6 часов после введения препарата), а SPM 12816 - до 6 %. Процент радиоактивности неизмененного лакосамида варьировал от 80 до 89 % и от 50 до 67 % через 1,5 и 6 часов после введения препарата, соответственно.

В моче двумя основными метаболитами были SPM 12809 и SPM 12817 у животных обоего пола. Сопоставимые данные были получены у животных обоего пола после однократного и многократного введения.

Образцы кала содержали от 3 до 7 % от введенной дозы. Из-за низкой радиоактивности образцов кал мышей для идентификации метаболитов не использовали. В кале крыс и собак преобладающим компонентом был SPM 12817 с концентрациями в диапазоне от 1,5 % (крыса) до 2,2 % от дозы (собака). Еще три основных компонента, составляющие 1,1, 0,5, 0,1 % у крыс и 0,9, 1,0, 0,5 % у собак, были идентифицированы как неизмененный лакосамид, SPM 12809 и дигидроксиметаболит, соответственно. В образцах кала крыс был обнаружен дополнительный основной компонент, SPM 12816, на долю которого приходилось 0,6 % и 0,3 % от дозы у самцов и самок крыс, соответственно.

У здоровых участников мужского пола основными соединениями, выделяющимися с мочой как после приема внутрь, так и после внутривенного введения 100 мг [14С]-лакосамида, были неизмененный лакосамид (приблизительно 40 % от введенной дозы) и SPM 12809. Меньшие количества (< 10 %) SPM 6912 и его N карбамоилглюкуронида также были обнаружены в моче. Незначительными пиками (< 6 %) были О-десметилгидрокси (мета- и пара-) и р-гидроксиметаболиты.

**Системная экспозиция SPM 12809 в плазме крови**

Концентрации SPM 12809 в плазме крови определяли у мышей, крыс и собак после многократного перорального приема лакосамида. Максимальные концентрации лакосамида в плазме крови и площади под кривой, как правило, были выше, чем таковые SPM 12809. Существенных различий в системной экспозиции SPM 12809 между видами, уровнями доз и полами не наблюдалось. В плазме крови человека относительная экспозиция SPM 12809 в % от экспозиции лакосамида составила 12 % в пересчете на Cmax,ss и 15 % в пересчете на AUC0-12ч,ss (200 мг лакоcамида в сутки в течение 6 дней, SP640).

**Системная экспозиция SPM 6912 в плазме крови**

Концентрации SPM 6912 в плазме крови определяли у мышей после перорального введения лакосамида в течение 14 дней. Основным компонентом, циркулирующим в плазме крови, был лакосамид, за которым следовал SPM 12809, составляющий от 22 до 87 % исходного соединения. SPM 6912 составлял 3-10 % исходного соединения.

**Рацемизация**

Лакосамид является хиральным соединением, и потенциальная биоконверсия в его S-энантиомер была изучена в плазме крови крыс и моче собак. Ни у одного из видов не было обнаружено биоконверсии. Кроме того, стереоспецифический анализ образцов мочи показал, что у человека отсутствует энантиомерное взаимопревращение.

**N карбамоилглюкуронид SPM 6912**

N карбамоилглюкуронид (M6) SPM 6912 был идентифицирован как второстепенный метаболит (< 10 % от введенной дозы) в моче человека, но не обнаруживался в плазме крови. Образцы мочи крыс, полученные в исследовании канцерогенности, и образцы мочи собак, полученные в фармакокинетическом исследовании LPT 15654/02, были изучены на наличие M6. Следы М6 были обнаружены у 1 из 5 крыс и у 1 из 5 собак.

### Выведение

У мышей выведение [14C]-лакосамида с мочой и калом было изучено после однократного перорального введения в дозе 20 мг/кг с помощью зонда. Выведение радиоактивности было быстрым, и более 84 % дозы обнаруживалось в течение 48 часов. Радиоактивность в основном выводилась с мочой.

У крыс было изучено выведение [14С]-лакосамида после введения 10 мг/кг или 40 мг/кг перорально или внутривенно в дозе 10 мг/кг. Радиоактивность определяли в моче, кале, выделяющихся газах и тушах животных. Выведение происходило в основном с мочой, причем более 75 % дозы выводилось в течение 24 часов. Общая степень извлечения составила от 91 до 100 %. Пути и скорости выведения радиоактивности были одинаковыми у самцов и самок после перорального и внутривенного введения, а также после однократного и многократного перорального введения.

У собак исследовали экскрецию [14С]-лакосамида с мочой и калом после однократного перорального (через зонд) или однократного внутривенного введения в дозе 10 мг/кг.

У людей, получавших однократную пероральную дозу либо внутривенную инфузию 100 мг [14C]-лакосамида (исследование SP619), около 95 % введенной радиоактивности обнаруживалось в моче и менее 0,5 % в кале через 7 дней, то есть почечная экскреция является основным путем выведения лакосамида у людей.

*Выделение с молоком крыс*

После однократного перорального введения 10 мг/кг [14С]-лакосамида самкам крыс через 10 дней после родов радиоактивность обнаруживалась в молоке. Концентрация радиоактивности в молоке достигала максимума через 2 часа после введения препарата. Среднее соотношение в молоке/плазме крови увеличилось с 0,7:1 через 30 минут до 2,5:1 через 8 часов, а затем снижалось до 0,9:1 через 24 часа после введения препарата.

### Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Способность лакосамида индуцировать изоформы цитохрома Р450 1А2 и 3А4 была изучена в криоконсервированных гепатоцитах человека при концентрации лакосамида 50 мкмоль/л и 500 мкмоль/л. Незначительная индукция CYP3A4 у одного из двух обследованных доноров наблюдалась в присутствии ацетонитрила в качестве носителя.

Во втором индукционном исследовании *in vitro* были изучены изоформы цитохрома Р450 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4. У одного донора активность фермента CYP3A4 после введения 500 мкмоль/л была повышена.

У самцов крыс, получавших перорально носитель, лакосамид в дозе 3,9 или 100 мг/кг в течение 7 дней, не наблюдалось увеличения общей концентрации цитохрома Р450, активности CYP1A или CYP2B.

Таблица 3‑1. Сравнительные фармакокинетические данные после многократного перорального введения лакосамида мышам, крысам, собакам и добровольцам.

| **Вид/Способ введения** | **Пол** | **Доза [мг/кг/сутки]** | **Параметр лакосамида [единица измерения]** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax [мкг/мл]** | **Tmax [ч]** | **AUClast [ч•мкг/мл]** |
| Мыши Перорально (раствор) | Самцы | 30 | 20,0 | 0,5 | 51,5 |
| 60 (NOAEL) | 29,0 | 0,5 | 97,0 |
| 120 | 42,4 | 0,5 | 229 |
| 180 | 53,8 | 0,5 | 315 |
| Самки | 30 | 20,4 | 0,5 | 46,2 |
| 60 (NOAEL) | 27,6 | 0,5 | 131 |
| 120 | 36,6 | 0,5 | 170 |
| 180 | 45,9 | 0,5 | 240 |
| Крысы Перорально (раствор) | Самцы | 30 | 11,2 | 1 | 140 |
| 90 (NOAEL) | 21,8 | 4 | 296 |
| 180 | 47,0 | 0,5 | 488 |
| Самки | 30 | 12,4 | 1 | 131 |
| 90 (NOAEL) | 33,7 | 1 | 339 |
| 180 | 62,4 | 1 | 570 |
| Собаки Перорально (капсулы) | Самцы | 5 | 7,1 | 0,5 | 31,4 |
| 10 (NOAEL) | 15,5 | 0,8 | 71,0 |
| 25 | 23,9 | 1,3 | 142 |
| Самки | 5 | 7,4 | 1,3 | 24,5 |
| 10 (NOAEL) | 13,2 | 1,3 | 54,6 |
| 25 | 18,9 | 1,0 | 124 |
| Человек Перорально (капсулы) | Мужчины | 8,6 День 15 (ночь) | 12,6±2,2 | 3 (1-6) | 119±18,3 |
| День 16 (день) | 14,5±1,7 | 1 (1-2) | 126±17,4 |
| **Примечание:**  Представленные данные получены после многократного перорального введения в конце исследования в течение 3 месяцев на мышах (индивидуальные данные), 6 месяцев на крысах (медианы, n=3), 12 месяцев на собаках (медианы, n= 2) и 16 дней (SP588) с участием людей (средние значения ± СО, n=12, медиана Tmax (диапазон)). У человека предполагалась масса тела 70 кг (2 х 300 мг на человека в сутки).  Приведены значения AUC0-24ч у мышей, крыс и собак и AUC0-12ч у человека. | | | | | |

## Токсикологические исследования

Все основные исследования токсичности были проведены в соответствии со стандартами GLP.

### Токсичность при однократном введении

NOAEL составляла 31,6 мг/кг как у мышей, так и у крыс после перорального введения. Токсичность при однократном введении также оценивали у собак; единственная доза была равна 15 мг/кг при пероральном введении через зонд. Наблюдаемые усиленное фармакодинамическое воздействие на центральную нервную систему было дозозависимым и дозолимитирующим. Концентрация лакосамида у самок мышей в группах с высокими дозами и после перорального введения составила 31,8 мкг/мл при 316 мг/кг и 124 мкг/мл при 464 мг/кг. При сравнении нелетальных доз с аллометрической поправкой кратная доза для человека, 12 мг/кг (600 мг в сутки и пациент с массой тела 50 кг, дают 12 мг/кг), составила приблизительно 2 у мышей и не имела предела у крыс и собак.

### Токсичность при многократном введении (с оценкой токсикокинетики)

Виды животных, изученные в фармакокинетических исследованиях, мыши, крысы и собаки, являются подходящими видами для изучения токсичности. Однако воздействие на центральную нервную систему было дозозависимым у всех изученных видов, а пределы экспозиции у человека невелики или вовсе отсутствуют.

Мышам вводили лакосамид в дозе до 270 мг/кг в течение 13 недель. Воздействие на центральную нервную систему начиналось при дозе 60 мг/кг, и других признаков токсичности отмечено не было. У мышей не было выявлено органа-мишени, возможно, из-за центральных дозолимитирующих эффектов. Предполагалось, что NOAEL составляет 60 мг/кг, хотя незначительные эффекты, связанные с центральной нервной системой, были очевидны уже при этом уровне дозы. При NOAEL Cmax была равна 29 мкг/мл, а AUC0-24ч - 97 мкг·ч/мл. Первоначально предложенная МРДЧ 600 мг/сут была снижена до 400 мг/сут из-за неблагоприятного профиля клинической безопасности при дозе 600 мг/сут. Таким образом, разница по сравнению с максимальной экспозицией у человека (200 мг 2 р/сут) составляет 2,7 для Cmax и отсутствует (1,0) для AUC.

Крысам вводили лакосамид в дозе до 180 мг/кг перорально в течение 26 недель (извлечение в течение 4 недель) и до 50 мг/кг внутривенно (болюсно) в течение 2 недель. В исследованиях при пероральном введении наблюдались дозолимитирующие эффекты, связанные с центральной нервной системой, при 180 мг/кг и выше, а после внутривенного введения - при 50 мг/кг. Самки крыс были более подвержены воздействию на центральную нервную систему, чем самцы.

Печень также была органом-мишенью у крыс; при введении около 100 мг/кг наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови, холестерина, триглицеридов и аланинаминотрансферазы, а также увеличение массы печени как у самцов, так и у самок. Эти увеличения носили умеренный характер. Световое и электронно-микроскопическое изучение печени самок крыс в дозе 300 мг/кг через 13 недель выявило легкую или умеренную гипертрофию центрилобулярных и периферических гепатоцитов с увеличением грубого ретикулума и митохондрий. Некоторые митохондрии имели нетипичную морфологию и были классифицированы как мега-митохондрии. Было показано, что лакосамид метаболизируется *in vitro* с участием CYP2C19 с образованием SPM 12809 как у крыс, так и у человека. Кроме того, в исследовании канцерогенности повышение уровня АЛТ и увеличение массы печени наблюдалось после 13 недель введения средних и высоких доз, однако на 52 й неделе и далее повышение было меньшим и статистически незначимым. Ни в одном из исследований на мышах и собаках при максимальных изученных дозах не было обнаружено воздействия на печень (ферменты, масса тела или гистопатология). Кроме того, в клинических исследованиях не было зарегистрировано нежелательных эффектов на функцию печени. В целом можно согласиться с тем, что эффекты печени, наблюдаемые у крыс, указывают на повышенную выработку ферментов, то есть на физиологический адаптивный процесс, и не имеют клинической значимости. В 13 недельных и 26-недельных исследованиях с пероральным введением наблюдался незначительный диуретический эффект, увеличение диуреза с сопутствующим разведением растворенных веществ в моче (снижение содержания азота, креатинина, натрия и калия) и увеличение некоторых гематологических показателей (средний объем клеток, сегментоядерные нейтрофилы и среднее содержание гемоглобина в эритроците). Все эти изменения были незначительными, и в клинических условиях мочегонных эффектов не наблюдалось. В 6-месячном исследовании при приеме внутрь в дозе NOAEL (90 мг/кг) Cmax составила 26 мкг/мл, а AUC0-∞ - 299 мкг·ч/мл, что оставляет запас по сравнению с максимальной экспозицией для человека (200 мг 2 р/сут) 2,4 для Cmax и 3,0 для AUC.

Собакам лакосамид вводили перорально в дозе до 20/25 мг/кг в течение 12 месяцев (восстановление в течение 4 недели) перорально и до 16 мг/кг в течение 2 недель внутривенно (болюсно). У собак органом-мишенью было сердце. В 30-дневных, 3-месячных и 12-месячных исследованиях наблюдалась незначительная тенденция к увеличению частоты сердечных сокращений после перорального применения. Это увеличение было умеренной величины, статистически значимое только у самцов при средней дозе (12 мг/кг) в течение 3-месячного исследования. В ходе 12-месячного исследования было зарегистрировано умеренное снижение систолического артериального давления в дозе 10 мг/кг и выше только у самок собак. Однако, за исключением одной самки в 2-недельном исследовании внутривенного введения, у которой была зарегистрирована АВ-блокада второй степени на 13 й день (при дозе 16 мг/кг), ни в одном исследовании на собаках не было отмечено изменений параметров ЭКГ. Фармакологические исследования на собаках под анестезией с установленными датчиками показали, что лакосамид вызывает снижение артериального давления (на 7-8 %), увеличение частоты сердечных сокращений (на 3-7 %) из-за снижения сократительной способности и кратковременный гипотензивный эффект при 11,3-22,6 мкг/мл, что, однако, превышает диапазон Cmax, полученный после применения максимальной рекомендованной клинической дозы. Эти эффекты сопровождались увеличением интервала PR и продолжительности комплекса QRS на 4-6 % и 8-11 %, соответственно. При более высоких дозах (15-45 мг/кг) наблюдались более серьезные нарушения проводимости, такие как АВ-блокада, АВ-диссоциация и узловой ритм. Cmax, полученная в группе с самой высокой дозой в ходе 3-месячного исследования, 12-месячного исследования с пероральным применением и 2 недельного исследования с внутривенным введением, колебалась в пределах 20-30 мкг/мл, уровней, при которых воздействие на сердце было бы более выраженным. Вполне разумно, что это может быть связано с тем фактом, что оценка ЭКГ проводилась после достижения Tmax и что бодрствующие собаки менее чувствительны к воздействию кардиодепрессантов, чем собаки с открытой грудной клеткой под наркозом. Однако дальнейшее доклиническое изучение не добавило бы релевантной информации, поскольку эти эффекты также наблюдались в клинических условиях.

Эффекты, обусловленные центральной нервной системой, снижение потребления пищи и параметров массы тела, наблюдались при дозах около 20 мг/кг и выше. В исследовании с внутривенным введением наблюдался незначительный мочегонный эффект, однако мочегонного эффекта у собак после перорального введения отмечено не было. Местной токсичности после внутривенного введения отмечено не было.

В 12-месячном исследовании при NOAEL (10 мг/кг) Cmax составляла 14 мкг/мл, а AUC0-∞ - 71 мкг·ч/мл у самцов и 55 мкг·ч/мл у самок. В исследовании с внутривенным введением при NOAEL (8 мг/кг) Cmax составила 13 мкг/мл, а AUC0-∞ - 48 мкг·ч/мл.

### Генотоксичность

Лакосамид был протестирован согласно соответствующим рекомендациям.

В двух тестах Эймса не было обнаружено мутагенного эффекта ни у одного из изученных штаммов, независимо от метаболической активации. Однако при анализе лимфомы мышей *in vitro* наблюдались неоднозначные (без метаболической активации) и положительные (с метаболической активацией фракцией S9 печени крысы) результаты. Слабое увеличение числа мелких колоний свидетельствует о кластогенном эффекте. Положительный ответ наблюдался при высокой концентрации, 8 мМ, хотя и не при цитотоксических концентрациях. Несмотря на то, что положительные эффекты в анализе лимфомы мышей наблюдались при высоких концентрациях, а другие исследования, включенные в стандартную таблицу генотоксичности, были отрицательными, CHMP попросил заявителя представить анализ этих положительных эффектов на основе совокупных доказательств. В ответ заявитель предоставил убедительные аргументы относительно интерпретации анализа лимфомы мышей, что этот анализ следует рассматривать как отрицательный при отсутствии S9 и неоднозначный в присутствии S9. Любые неоднозначные доказательства генотоксичности выше 10 мМ в присутствии S9 считаются, вероятно, артефактом из-за чрезмерно высоких тестируемых концентраций.

Лакосамид был отрицательным в двух тестах *in vivo*, микроядерном тесте на мышах и в анализе репаративного синтеза ДНК (UDS) у крыс. Клинические признаки были дозолимитирующими в исследованиях *in vivo*. Для микроядерного теста не было доступно отдельных токсикокинетических показателей. Cmax после внутрибрюшинного введения лакосамида в дозе 200 мг/кг составила 241,2 мкг/мл, а AUC(0-6ч) - 768 мкг·ч/мл, что дает пределы по сравнению с максимальной экспозицией для человека (200 мг 2 р/сут) 22,1 и 7,7 для Cmax и AUC, соответственно. Для исследования UDS, основанного на значениях Cmax, превышение максимальной экспозиции у человека (200 мг 2 р/сут) составило 3,5. Кроме того, был проведен поиск по структурным сигналам с использованием DEREK, и структурных сигналов обнаружено не было.

### Канцерогенность

Двухлетние исследования канцерогенности были проведены на мышах и крысах с пероральным введением до 180 мг/кг (мыши), 160 мг/кг (самцы крыс) и 160/180/200 мг/кг (самки крыс). В обоих исследованиях было проведено полное гистопатологическое обследование, и ни у одного из видов не наблюдалось опухолевых или неопухолевых поражений, обусловленных лакосамидом или носителем.

У мышей показатель выживаемости варьировал в пределах 34-68 %, различий между самцами и самками отмечено не было (у самцов, получавших среднюю дозу, выживаемость снижалась незначительно - 34 %). В конце 2-летнего периода введения масса тела была снижена на -10,6 % и -1,8 % у самцов и самок, получавших высокие дозы, соответственно.

В 2 из 12 контрольных образцов содержание лакосамида было чуть выше нормы, 1,0 нг/мл. Эксперт согласился с тем, что эти загрязнения образцов имеют порядок величины, который не влияет на качество данных и целостность исследования.

При самой высокой дозе 180 мг/кг средняя экспозиция лакосамида за все дни отбора образцов, выраженная в виде Cmax, составила приблизительно 71 и 51 мкг/мл у самцов и самок, соответственно. На основе AUClast были достигнуты уровни около 268 и 217 мкг·ч/мл у самцов и самок, соответственно. Полученные пределы экспозиции по сравнению с максимальной дозой для человека (200 мг 2 р/сут) составляют 6,5/4,7 (самцы/самки) на основе Cmax и 2,7/2,2 (самцы/самки) на основе AUC.

У крыс из-за снижения токсичности у самок, получавших высокие дозы, доза была дважды увеличена: на 51 й неделе до 180 мг/кг и на 74 й неделе до 200 мг/кг. Клинические признаки (положение на животе, клонические судороги и снижение подвижности) отмечались вплоть до 29 й недели, а затем лишь у нескольких крыс в редких случаях проявлялись какие-либо клинические признаки. После повышения дозы у самок крыс на 51 й неделе у половины животных наблюдалось абдоминальное положение, но только на этой неделе. После второго повышения дозы на 74 й неделе у 50 % самок снова наблюдалось снижение подвижности/абдоминальное положение вплоть до 96 й недели.

Повышение уровня АЛТ наблюдалось на 13 й неделе, однако на 52 й неделе и далее оно было менее заметным и статистически незначимым. Кроме того, наблюдалось увеличение абсолютной и относительной массы печени.

Воздействие на печень было отмечено в исследованиях токсичности с многократным введением на крысах, и результаты исследований канцерогенности подтверждают, что у крыс печень является органом-мишенью. Эти эффекты указывают на повышенную выработку ферментов, то есть на физиологический адаптивный процесс.

Показатели выживаемости варьировали в пределах 54-74 %, и разницы между самцами или самками крыс отмечено не было.

В конце 104 недельного периода введения масса тела была снижена на -7,9 % у самцов и на -2,5 % у самок.

В 6 из 42 контрольных образцов содержание лакосамида было чуть выше нормы, 1,0 нг/мл. Такие загрязнения образцов имеют порядок величины, который не влияет на качество данных и целостность исследования.

Средняя экспозиция лакозамида в зависимости от пола при максимальной дозе 160 мг/кг в первый день отбора образцов (на 26 й неделе испытания), в виде Cmax, составила приблизительно 53 мкг/мл. Исходя из AUClast были достигнуты уровни около 587 мкг·ч/мл. Наблюдаемые отклонения от максимальной дозы для человека (200 мг 2 р/сут) составляют 4,9 в пересчете на Cmax и 5,9 в пересчете на AUC.

### Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

У самцов и самок крыс не наблюдалось неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию при изучении стандартных параметров в дозе до 200 мг/кг. NOAEL составляла > 200 мг/кг как у самцов, так и у самок. При NOAEL предел максимальной экспозиции у человека (200 мг 2 р/сут) составлял 3,1 на основе Cmax и 4,7 и 1,2 у самцов и самок, соответственно, на основе значений AUC.

#### Эмбриофетальная токсичность

У крыс не было получено данных о тератогенном потенциале при дозах до 200 мг/кг. Однако клинические признаки (начиная с 70 мг/кг) у самок были дозолимитирующими. У самок, получавших высокие дозы, наблюдалось снижение потребления пищи и массы тела (-4,7 % на 15 й день). Влияния на другие стандартные параметры отмечено не было. NOAEL составляла > 200 мг/кг как у самцов, так и у самок. При NOAEL предел максимальной экспозиции у человека составлял 2 на основе Cmax и 3 и 1 у самцов и самок, соответственно, на основе значений AUC.

У кроликов не было получено данных о тератогенном потенциале при дозах до 50 мг/кг. Однако, как и у крыс, клинические признаки у беременных самок были дозолимитирующими. Наблюдалось незначительное снижение потребления пищи и прироста массы тела у беременных самок. При дозе 50 мг/кг наблюдалось незначительное снижение массы тела плода. Других воздействий на другие стандартные параметры не наблюдалось. При NOAEL для материнской особи 12,5 мг/кг превышения максимальной экспозиции у человека (200 мг 2 р/сут) на основе значений Cmax (1,2) или AUC (0,9) не было установлено.

### Пренатальное и послеродовое развитие, включая материнскую функцию

У крыс, получавших дозы до 200 мг/кг, средняя продолжительность беременности значительно увеличивалась в группах, получавших препарат (22,8, 22,9 и 23,0 дня, соответственно), по сравнению с контрольной группой (22,4 дня). Кроме того, наблюдалось увеличение числа мертворожденных детенышей и случаев смерти детенышей в околородовой период, а также незначительное уменьшение размеров живого помета и массы тела детенышей при токсической для материнской особи дозе 200 мг/кг/сут. До отлучения влияния на поколение F2 обнаружено не было. NOAEL для токсичности для материнской особи и развития составляла 70 мг/кг, для развития, фертильности и репродуктивной функции F1 - > 200 мг/кг. При NOAEL, 70 мг/кг, предел максимальной экспозиции у человека, основанный на Cmax, составлял 2,3, а предел значений AUC установлен не был. При NOAEL > 200 мг/кг разница по сравнению с максимальной экспозицией у человека (200 мг 2 р/сут) составляла 3,0 в пересчете на Cmax и отсутствовала в пересчете на уровни AUC.

### Местная переносимость

Лакосамид не оказывал влияния на гематокрит, морфологию эритроцитов, гемолиз, осмоляльность или преципитацию/коагуляцию в крови человека.

У кроликов после внутримышечных, паравенозных и подкожных инъекций наблюдались минимальные или умеренные воспалительные, геморрагические и/или некротические реакции непереносимости. Эффектов после внутривенной и внутриартериальной инфузии отмечено не было. Концентрация составляла 20 мг/мл при всех вариантах введения.

Лакосамид не вызывал раздражения кожи при нанесении на неповрежденную и поврежденную кожу кролика. При закапывании в глаз кроликам лакосамид вызывал помутнение роговицы, раздражение радужной оболочки и покраснение конъюнктивы и классифицируется как «раздражающий глаза».

Таблица 3‑2. Экспозиция лакосамида при доклинической NOAEL и прогнозируемая экспозиция у человека при применении лакозамида (600 мг/сут на основе Cmax 14,5 ± 1,7 мкг/мл (58 мкмоль/л)).

|  |  | **NOAEL** | | |  | **Соотношение** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид** | **Продолжительность исследования** | **(мг/кг/сут)** | **(мг/м2)** | **Cmax**  **(мкг/мл)** | **ЭДЧ (мг/кг)** | **Cmax** | **мг/м2** |
| Мыши | 3 месяца | 60 | 180 | 29,04 (самцы)  27,62 (самки) | 4,86 | 2 | 0,5 |
| Крысы | 13 недель | 100 | 600 | 27,033 (самцы)  36,033 (самки) | 16,2 | 1,9 (самцы)  2,5  (самки) | 1,6 |
| Крысы | 6 месяцев | 90 | 540 | 27,45 | 14,5 | 1,9 | 1,5 |
| Собаки | 12 месяцев | 10 | 200 | 15,52 (самцы)  13,15 (самки) | 5,41 | 1,0  (самцы)  0,9  (самки) | 0,5 |

Таблица 3‑3. Базовые исследования токсичности лакосамида на крысах и собаках.

| **Исследование** | **Возраст** | **п/о доза (мг/кг/сут)** | **AUC0-24 ч**  **(мкг·ч/ мл)** | **Отношение экспозициии** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Токсичность при многократном введении | | | | |
| 6 недель ± 4‑недельный период восстановления, крысы | Неполовозрелые 7/14 дней | 30, 90, 180 | 95, 297, 559 (неделя 6) | 0,4, 1,2, 2,2 |
| 26 недель, крысы | Взрослые, 5 недель | 30, 90, 180 | 132, 297, 527 (Недели 13, 26) | 0,5, 1,2, 2,1 |
| НОВОЕ 6 недель, собаки (подбор дозы) | Неполовозрелые, 7-8 недель | 5, 10, 25 | 16, 28, 89 (неделя 6) | < 0,1, 0,1, 0,4 |
| НОВОЕ 33 недели ± 4 недели, собаки | Неполовозрелые, 8 недель | 3, 10, 25/30/35 и 50/60/70  (в 2 отдельных дозах) | 13, 38, 56, 106 (неделя 33) | < 0,1, 0,2, 0,2, 0,4 |
| 52 недели, собаки | Взрослые, 5,5 месяцев | 5, 10, 20/25 | 24, 59, 137 (недели 13, 39, 52) | 0,1, 0,2, 0,5 |
| Репродуктивная токсичность | | | | |
| Крысы, ДГ 7 - ДПР 20 | Взрослые, 10 недель | 25, 70, 200 | Н/О+ | от прибл. 1 до 2+ |
| НОВОЕ Крысы, ДГ6 - роды (подбор дозы) | Взрослые 12 недель | 100, 300, 500 (в 2 отдельных дозах) | 281, 629, 982 (ДГ6)  377, 1220, НД^ (ДГ18) | 1,1, 2,5, 3,9 1,5, 4,8, НД |
| НОВОЕ Крысы ДГ6 - ДПР20 | Взрослые 14 недель | 50, 100, 200 (в 2 отдельных дозах) | 151, 277, 517 (ДПР10) | 0,6, 1,1, 2,1 |
| **Примечание:**  иAUC**0-24 ч** относительно значения для человека 252 мкг, ч/мл при дозе 300 мг в сутки (см. заявление PM-2008-1184-1; Cmax = 14,5 мкг/мл); $данные пилотного исследования (AUC0-4 ч); п/о = перорально; НОВОЕ = представлены новые исследования; ДГ = день гестации; ДПР = день после рождения; НД = нет данных; дозы, применяемые 2 раза в сутки, вводились с интервалом в 10 часов; + токсикокинетические данные, рассчитанные на основе значений 13‑недельного и 26‑недельного исследований (см. заявку 2008-1184-1), ^ Значения ДГ6 только из-за высокого уровня смертности. | | | | |

### Прочие исследования

#### Антигенность

Лакосамид оказывал отрицательное влияние на кожные реакции сенсибилизации у морских свинок при использовании шкалы оценки Магнуссона/Клигмана.

#### Иммунотоксичность

Лакосамид не обладал иммунотоксикологическими свойствами у мышей в отношении IgM- и IgG-ответа на SRBC. Полученные пределы безопасности, основанные на массе тела и площади поверхности тела в отношении иммунотоксикологических эффектов, в этом исследовании составили > 31,5 и > 2,4, соответственно (с поправкой на 200 мг 2 р/сут).

#### Зависимость

В исследованиях с использованием крыс в течение 26 недель и собак в течение 12 месяцев с периодом восстановления после введения максимальной дозы использовался контрольный список поведенческих и физических признаков действия препарата. Ретроспективный анализ этих двух исследований токсичности не выявил новых поведенческих или физических признаков после прекращения применения препарата.

#### Злоупотребление препаратом

Чтобы оценить потенциальную опасность злоупотребления лакосамидом, были проведены три специальных исследования на животных.

1) Исследование по различению препаратов. Группу крыс, не привыкших к препаратам, обучали различать внутривенные инъекции носителя (физиологический раствор) и 10 мг/кг лакосамида, реагируя на пищевое подкрепление с фиксированным соотношением 10. В соответствии со слабым характером стимулирующего действия лакосамида, время, затраченное на достижение различения с его помощью (59,0 ± 4,2 тренировочных сеанса), было дольше, чем для установления различия между 2 вариантами выбора с препаратами сравнения, использованными в настоящем исследовании [1].

В последующем тестировании на генерализацию сам лакосамид, диазепам, морфин, фенциклидин и фенобарбитал были протестированы на генерализацию в ответ на раздражитель лакосамид. При анализе собственно лакосамида характер ответа лучше всего описывался как случайный, что подчеркивало сложность, с которой крысы с легкостью отличали лакосамид от физиологического раствора. Исследования на генерализацию со сравнением препаратов с известной способностью вызывать злоупотребление и зависимость согласуются со слабым различающим признаком лакосамида, поскольку характер ответа по сути был случайным при всех дозах. В заключение следует отметить, что дискриминационный раздражитель, создаваемый лакосамидом у крыс, не был устойчивым и явно не зависел от дозы, что позволяет предположить, что испытуемое вещество едва ли окажет субъективное воздействие, которое приведет к злоупотреблению у человека.

2) Затем лакосамид изучали после перорального введения (через зонд) в тесте «предпочтения места» на крысах; морфина гидрохлорид использовали в качестве усиливающего препарата, а носитель - в качестве отрицательного контроля. В отличие от морфина, лакосамид не влиял на время, проведенное в отсеке с лекарственными препаратами во время тестовой сессии, по сравнению с контрольным носителем. На количество перемещений между локациями это никак не влияло.

3) Кроме того, когда лакосамид сравнивали с кокаином и физиологическим раствором на предмет способности поддерживать самостоятельное внутривенное введение крысами, он не поддерживал самостоятельное введение при всех протестированных дозах.

Эти результаты свидетельствуют о том, что лакосамид, скорее всего, не обладает положительными подкрепляющими свойствами или потенциалом злоупотребления.

Оценка потенциала зависимости от лакосамида, была сочтена регулятором не полностью исчерпывающей. Однако клинически признаков абстинентного синдрома не наблюдалось, и дальнейшие доклинические исследования не добавили бы релевантной информации к общему соотношению риска и пользы для пациента.

#### Токсичность примесей

Примесь SPM 14018 в составе референтного препарата лакосамидабыла признана прошедшей квалификацию в отношении исследований токсичности при многократном введении, проведенных с использованием серии KK02457.

Однако из представленного досье при регистрации оригинального препарата было неясно, какое фактическое количество SPM 14018 содержалось в серии PEH-A-188(2), используемой для испытаний на генотоксичность (тест Эймса и тест мышиной лимфомы). В ответ на запрос регулятора допустимый предел для SPM 14018 в фармацевтической субстанции лакосамида был ужесточен до не более 0,15 % на основе данных анализа серии, т. е. ниже порога квалификации ICH Q3A (R). Принимая во внимание заявление об ужесточении допустимого предела для примеси SPM 14018 и обзорный анализ генотоксических данных, регулятор принял ответ.

SPM 6912, продукт распада и метаболит мышей и человека (< 10 %), считается токсикологически квалифицированным.

## Список литературы

1. Carter et al., 2004, Bartoletti et al., 2000, Mori et al, 2002

# ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-LCS, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Brawn Biotech Ltd, Индия представляет собой воспроизведенный препарат лакосамида, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), которому PT-LCS полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований препарата лакосамида.

Программа разработки препарата Вимпат III фазы включает 6 завершенных и 3 продолжающихся исследования II/III фазы для дополнительного лечения пациентов с парциальными припадками (с использованием лекарственной формы для приема внутрь [таблетки/капсулы]). В общей сложности 1338 взрослых пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее получали Вимпат для приема внутрь в дозе от 100 до 800 мг/сут в качестве дополнительной терапии. В дополнение к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, был разработан раствор Вимпат для парентерального введения (10 мг/мл) в натрия хлориде для внутривенной инфузии. Для применения у пациентов, испытывающих трудности с глотанием таблеток, был разработан ароматизированный сироп с концентрацией препарата Вимпат 10 мг/мл или 15 мг/мл.

*Клиническая эффективность и безопасность (парциальные припадки)*

Эффективность лакосамида в качестве монотерапии была установлена в ходе двойного слепого исследования не меньшей эффективности в параллельных группах для сравнения с карбамазепином CR у 886 пациентов в возрасте 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией. У пациентов должны были наблюдаться неспровоцированные парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее. Пациенты были рандомизированы в группу карбамазепина CR или лакосамида в форме таблеток в соотношении 1:1. Доза была основана на зависимости ответа от дозы и варьировала от 400 до 1200 мг/сут для карбамазепина CR и от 200 до 600 мг/сут для лакосамида. Продолжительность лечения составляла до 121 недели в зависимости от ответа.

Расчетная частота отсутствия припадков в течение 6 месяцев составила 89,8 % у пациентов, получавших лакосамид, и 91,1 % у пациентов, получавших карбамазепин, с использованием метода анализа выживаемости Каплана-Мейера. Скорректированная абсолютная разница между методами лечения составила -1,3 % (95 % ДИ: -5,5, 2,8). По оценкам Каплана-Мейера, частота отсутствия припадков за 12 месяцев составила 77,8 % у пациентов, получавших лакосамид, и 82,7 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

Частота отсутствия приступов в течение 6 месяцев у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше (62 пациента получали лакосамид, 57 пациентов - карбамазепин CR) была одинаковой в обеих группах. Показатели также были аналогичны тем, которые наблюдались в популяции в целом. В пожилом возрасте поддерживающая доза лакосамида составляла 200 мг/сут у 55 пациентов (88,7 %), 400 мг/сут у 6 пациентов (9,7 %), а у 1 пациента (1,6 %) доза была увеличена до более чем 400 мг/сут.

Перевод на монотерапию

Эффективность и безопасность лакосамида при переводе на монотерапию были оценены в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с историческим контролем. В этом исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с неконтролируемыми парциальными припадками, получавших стабильные дозы 1 или 2 представленных в продаже противоэпилептических препаратов, были рандомизированы для перевода на монотерапию лакосамидом (400 мг/сут или 300 мг/сут в соотношении 3:1). У получавших лечение пациентов, которые завершили титрование и начали постепенную отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99, соответственно), монотерапия продолжалась у 71,5 % и 70,7 % пациентов, соответственно, в течение 57-105 дней (медиана 71 день), в течение заданного периода наблюдения в 70 дней.

Вспомогательная терапия

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была установлена в ходе 3 многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с 12 недельным периодом поддерживающей терапии. В исследованиях контролируемой дополнительной терапии также была показана эффективность лакосамида в дозе 600 мг/сут, хотя эффективность была аналогична таковой при 400 мг/сут, и пациенты хуже переносили эту дозу из-за нежелательных реакций со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта. Таким образом, доза 600 мг/сут не рекомендована. Максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования, в которых приняли участие 1308 пациентов с парциальными припадками в анамнезе продолжительностью в среднем 23 года, были направлены на оценку эффективности и безопасности лакосамида при одновременном применении с 1-3 противоэпилептическими препаратами у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее. В целом доля пациентов со снижением частоты припадков на 50 % составила 23 %, 34 % и 40 % при приеме плацебо, лакосамида 200 мг/сут и лакосамида 400 мг/сут.

Фармакокинетика и безопасность однократной нагрузочной дозы лакосамида для внутривенного введения были определены в многоцентровом открытом исследовании, предназначенном для оценки безопасности и переносимости быстрого начала приема лакосамида с использованием однократной нагрузочной дозы для внутривенного введения (включая 200 мг) с последующим пероральным приемом два раза в сутки (эквивалентно дозе для внутривенного введения) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов в возрасте от 16 до 60 лет с парциальными припадками.

Дети

Парциальные припадки имеют схожую патофизиологию и клинические проявления у детей в возрасте от 2 лет и у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 2 лет и старше была экстраполирована из данных, полученных у подростков и взрослых с парциальными припадками, у которых ожидался сопоставимый ответ при условии адаптации дозы для детей (см. раздел 4.2) и доказательства безопасности (см. раздел 4.8).

Эффективность, подтвержденная изложенным выше принципом экстраполяции, была подтверждена результатами двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования. Исследование состояло из 8 недельного исходного периода, за которым следовал 6 недельный период титрования. Соответствующие критериям пациенты, получавшие стабильную схему от 1 до ≤ 3 противоэпилептических препаратов, у которых наблюдалось как минимум 2 парциальных припадка в течение 4 недель, предшествовавших скринингу, с фазой отсутствия приступов не более 21 дня в течение 8 недель до начала исходного периода, были рандомизированы в группу лечения плацебо (n=172) либо лакосамида (n=171).

Дозирование начинали с дозы 2 мг/кг/сут у участников с массой тела менее 50 кг или 100 мг/сут у участников с массой тела 50 кг и более в 2 приема. В течение периода титрования дозы лакосамида корректировали с шагом 1 или 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более с еженедельными интервалами для достижения целевого диапазона доз для поддерживающей терапии.

Участники должны были достичь минимальной целевой дозы для своей категории массы тела в течение последних 3 дней периода титрования, чтобы быть включенными в 10 недельный период поддерживающей терапии. Испытуемые должны были получать стабильную дозу лакосамида в течение всего периода поддерживающей терапии, либо были выведены и включены в период постепенного снижения дозы в слепом режиме.

Статистически (р=0,0003) и клинически значимое снижение частоты парциальных припадков за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии наблюдалось в группе лечения лакосамидом и группе лечения плацебо. Процентное снижение по сравнению с плацебо, основанное на ковариационном анализе, составило 31,72 % (95 % ДИ: 16,342, 44,277).

В целом доля пациентов, у которых частота парциальных припадков снизилась по крайней мере на 50 % за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии, составила 52,9 % в группе лечения лакосамидом и 33,3 % в группе лечения плацебо.

Качество жизни, оцененное с помощью опросника для оценки качества жизни у детей, показало, что пациенты как в группе лечения лакосамидом, так и в группе лечения плацебо имели одинаковое и стабильное качество жизни, связанное со здоровьем, в течение всего периода лечения.

*Клиническая эффективность и безопасность (первичные генерализованные тонико-клонические припадки)*

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТКП), была установлена в ходе 24 недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования в параллельных группах. Исследование состояло из 12 недельного исторического исходного периода, 4 недельного проспективного исходного периода и 24 недельного периода лечения (который включал 6 недельный период титрования и 18 недельный период поддерживающей терапии). Соответствующие критериям пациенты, получавшие стабильную дозу 1-3 противоэпилептических препаратов, у которых было зарегистрировано по крайней мере 3 ПГТКП в течение 16 недельного комбинированного исходного периода, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лакосамида или плацебо (пациенты в популяции полного анализа: лакосамид n= 118, плацебо n= 121; из них 8 пациентов в возрастной группе от ≥ 4 до < 12 лет и 16 пациентов в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет получали лакосамид, а 9 и 16 пациентов, соответственно, - плацебо).

Дозу титровали до целевой поддерживающей дозы 12 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 30 кг, 8 мг/кг/сут у пациентов с массой тела от 30 до менее 50 кг или 400 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более.

## Фармакокинетика у человека

После приема внутрь лакосамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Tmax составляет приблизительно 0.5-4 ч. После в/в введения Cmax достигается в конце инфузии. Vd составляет около 0.6 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет менее 15%. Метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C19 с образованием фармакологически неактивного O-десметильного метаболита. Изучение взаимодействия с омепразолом (ингибитором CYP2C19) показало отсутствие клинически значимых изменений концентрации лакосамида в плазме крови, поэтому значение данного пути метаболизма является минимальным.

T1/2 составляет около 13 ч. Выводится с мочой в неизмененном виде (около 40%), в виде O-десметильного метаболита (менее 30%) и других метаболитов; менее 0.5% определяется в кале.

### Всасывание

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. Применяются три лекарственные формы: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150 и 200 мг, раствор для инфузий 10 мг/мл и раствор для приема внутрь 15 мг/мл. Была продемонстрирована биоэквивалентность между таблетками, применяемыми в клинических исследованиях, и 30 или 60-минутной инфузией для перорального введения. Если инфузию проводить в течение 15 минут, среднее значение Cmax получается на 20 % выше, и биоэквивалентность не может быть показана. Также была показана биоэквивалентность между таблеткой для клинических исследований и раствором для приема внутрь, концентрация которого отличается от концентрации раствора, заявленного для продажи (10 мг/мл). Таблетка, предназначенная для продажи, немного отличается от лекарственной формы, использованной в клинических исследованиях, но не изучалась *in vivo*. Было получено разрешение на изучение биоэквивалентности между формой таблеток для продажи и препаратом для клинических исследований, поскольку препарат может быть отнесен к классу BCS I и обладает сходным и быстрым растворением при различных значениях pH *in vitro*, препарат обладает высокой проницаемостью, по-видимому, незначительно вовлекает кишечный транспортер, а вспомогательные вещества в препарате едва ли будут оказывать влияние на транспортные белки. Для исследования биоэквивалентности растворов для приема внутрь в различных концентрациях также был проведена процедура биовэйвера. Поскольку препарат содержится в растворе, а раствор не содержит какого-либо вспомогательного вещества, которое оказывает влияние на всасывание препарата, была одобрена процедура биовэйвера.

**Исследования влияния пищи**

Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания.

### Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 0,6 л/кг. Связывание лакосамида с белками плазмы крови составляет не менее 15 %.

### Метаболизм

95 % дозы выводится с мочой в виде лакосамида и метаболитов. Метаболизм лакосамида полностью не изучен.

Основными соединениями, выводимыми с мочой, являются неизмененный лакосамид (примерно 40 % от дозы) и его О-десметильный метаболит менее (менее 30 %).

Полярная фракция, предположительно представленная производными серина, составляла около 20 % в моче, но была обнаружена лишь в небольших количествах (0-2 %) в плазме крови некоторых пациентов. В моче были обнаружены небольшие количества (0,5-2 %) дополнительных метаболитов.

Данные *in vitro* показали, что CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-десметильного метаболита, однако основной изофермент, участвующий в этом процессе, не был подтвержден *in vivo*. Клинически значимой разницы в экспозиции лакосамида не наблюдалось при сравнении его фармакокинетики у пациентов с интенсивным метаболизмом (ИМ, с функциональным CYP2C19) и медленным метаболизмом (ММ, без функционального CYP2C19). Кроме того, исследование взаимодействия с омепразолом (ингибитор CYP2C19) не выявило клинически значимых изменений концентрации лакосамида в плазме крови, что указывает на незначительность этого пути. Концентрация О-десметил-лакосамида в плазме крови составляет около 15 % от концентрации лакосамида в плазме крови. Этот основной метаболит не обладает известной фармакологической активностью.

### Выведение

Период полувыведения составляет 11-16 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). Лакосамид имеет 1-компартментную кинетику, и она пропорциональна дозе и времени в терапевтическом диапазоне. Лакосамид частично (30 %) выводится почками и частично путем метаболизма. Внепочечная элиминация полностью не изучена. В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809. (Данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Таким образом, либо роль этого пути метаболизма довольно мал, либо в образование SPM12809 играет роль другой фермент. Заявитель попытался идентифицировать остальные пути метаболизма и ферменты, выполняющие роль катализаторов, но, несмотря на довольно обширные исследования, дополнительной информации получено не было. Идентификация связанных с дозой соединений в плазме крови является погранично допустимым. Был изучен только объединенный образец плазмы крови из всех временных точек полной кривой отбора образцов. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Фармакокинетика SPM12809 была изучена в нескольких исследованиях. Экспозиция SPM12809, как правило, составляет 15 % от экспозиции лакосамида.

### Пропорциональность дозе и временная зависимость

Фармакокинетика пропорциональна дозе и в динамике постоянна. После применения препарата два раза в сутки стабильная концентрация в плазме крови достигается через 3 дня. Концентрация в плазме крови увеличивается с коэффициентом накопления примерно вдвое.

Однократная нагрузочная доза 200 мг приблизительно соответствует равновесной концентрации, сопоставимой с таковой при приеме внутрь 100 мг два раза в сутки.

### Внутри - и межиндивидуальная вариабельность

ФК лакосамида характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариабельностью.

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### Влияние пола

Клинические исследования показали, что пол не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию лакосамида в плазме крови.

#### Почечная недостаточность

AUC лакосамида была увеличена примерно на 30 % у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек и на 60 % у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и пациентов с терминальной стадией болезни почек, нуждающихся в гемодиализе, по сравнению со здоровыми людьми, тогда как Cmax оставалась неизменной.

Лакосамид эффективно выводится из плазмы крови при гемодиализе. После 4-часового курса гемодиализа AUC лакосамида снижается примерно на 50 %. Поэтому рекомендуется прием дополнительных доз препарата после гемодиализа (см. раздел 4.2). Экспозиция О-десметильного метаболита была в несколько раз выше у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек. При отсутствии гемодиализа у пациентов с терминальной стадией болезни почек уровни были повышены и непрерывно повышались в течение 24-часового отбора проб. Неизвестно, может ли повышенная экспозиция метаболита у пациентов с терминальной стадией болезни почек вызывать нежелательные эффекты, однако фармакологическая активность метаболита не была установлена.

#### Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлда-Пью) наблюдались более высокие концентрации лакосамида в плазме крови (примерно на 50 % выше нормы AUCnorm). Более высокая экспозиция была частично обусловлена снижением функции почек у исследуемых участников. Согласно оценкам, снижение внепочечного клиренса у пациентов, участвовавших в исследовании, приводило к увеличению AUC лакосамида на 20 %. Фармакокинетика лакосамида при тяжелом нарушении функции печени не оценивалась.

#### Фармакокинетика в целевой популяции

Концентрации лакосамида в образцах плазмы, мочи и слюны человека были определены с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии–тандемной масс-спектрометрии. Используя этот метод, можно определить широкий диапазон концентраций (0,01–10 мкг/мл для образцов плазмы и слюны; 0,2–200 мкг/мл для образцов мочи) с высокой точностью между анализами (например, измерение в плазме от -7 до 4 %) и прецизионностью (например, измерение в плазме 102–104 %). Нижний предел количественного определения составляет 0,01 мкг/мл в плазме и слюне; соответствующее значение для мочи составляет 0,1 мкг/мл.

Лакосамид быстро всасывается, при этом максимальная концентрация в плазме (Cmax) достигается через 0,5–4 ч после однократной дозы (100–800 мг) и многократных доз (до 400 мг дважды в день). Концентрация лакосамида в плазме увеличивается с коэффициентом накопления примерно в 2,3 раза после многократного приема. Прием с пищей не влияет на площадь под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) или Cmax. Подобная биодоступность присутствует, независимо от того, вводился ли лакосамид в виде внутривенной инфузии в течение 1 ч, в виде таблетки или в виде сиропа (Таблица 4-1). Абсолютная биодоступность составляет 100 %. Такое же воздействие лакосамида наблюдается при однократной дозе 200 мг, вводимой в виде внутривенной инфузии в течение различных периодов времени, по сравнению с пероральным приемом в виде таблетки. AUC была эквивалентна для таблетки, сиропа и инфузии в течение 15 мин, 30 мин и 1 ч, Cmax также была эквивалентна, за исключением 15-минутной инфузии, где ожидается более высокая Cmax по сравнению с пероральным приемом.

Пропорциональное дозе увеличение Cmax и AUC наблюдалось после однократного перорального приема лакосамида в диапазоне доз от 100 до 800 мг. Это увеличение было справедливо для Cmax и AUC в пределах интервала дозирования 12 ч при многократных дозах 100–400 мг два раза в день (что соответствует 200–800 мг/день).

Использование образцов слюны вместо образцов плазмы является подходящим альтернативным методом оценки фармакокинетики лакосамида в центральном кровообращении. Концентрация лакосамида в слюне идентична концентрации лакосамида в плазме в то же время отбора проб, если она получена через ≥2 ч после приема; в случае более короткого времени отбора проб наблюдались некоторые изменения из-за остаточного сиропа в полости рта.

Для быстрого начала терапии можно использовать так называемый принцип ударной дозы, чтобы достичь эффективной дозы как можно быстрее. Ударная доза 200 мг лакосамида с последующим режимом дозирования 100 мг два раза в день приводит к почти такому же профилю концентрации-времени, как и на 10-й день режима титрования (50 мг два раза в день в течение 1 недели с последующим приемом 100 мг два раза в день).

Таблица 4‑1. Фармакокинетические параметры лакосамида после однократного приема с использованием различных формуляций.

| **Параметр** | **Натощак** | | | | | **После еды** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Таблетки** | **Сироп** | **15-минутная инфузия** | **30-минутная инфузия** | **1-часовая инфузия** | **Таблетки** |
| Доза, мг | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 300 |
| AUC(0–t) (мкг/мл\*ч) | 84,5 (22,2) | 83,3 (21,8) | 72,3 (17,4) | 78,3 (23,9) | 79,07 (24,8) | 138,0 (13,2) |
| Cmax , мкг/мл | 5,26 (19,8) | 5,14 (16,5) | 5,72 (36,2) | 5,76 (28,0) | 5,26 (22,5) | 7,4 (16,9) |
| tmax, ча | 1,0 (0,5-1,5) | 0,5 (0,5–2,0) | 0,25 (0,25–2) | 0,5 (0,5–2) | 1 (1–3) | 2 (0,5–4,0) |
| t1/2, ч | 12,48 (19,1) | 12,35 (18,3) | 12,6 (10,6–16,1)a | 11,4 (9,3–17,0)a | 11,3 (9,5–17,2)a | 13,4 (11,5) |
| **Примечание:**  Коэффициент вариации в % от геометрического среднего (CV%).  AUC(0–t) площадь под кривой концентрации в плазме от времени от нуля до последнего времени с концентрацией, превышающей нижний предел количественной оценки, Cmax максимальная концентрация, коэффициент вариации CV, период полувыведения t1/2, время tmax до максимальной концентрации.  aЗначения являются медианными (диапазон). | | | | | | |

#### Влияние возраста

***Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)***

6777В исследовании с участием пожилых мужчин и женщин, включая 4 пациентов в возрасте старше 75 лет, AUC была увеличена примерно на 30 и 50 % по сравнению с молодыми мужчинами, соответственно. Отчасти это связано с более низкой массой тела. Разница в нормализованной массе тела составляет 26 и 23 %, соответственно. Также наблюдалась повышенная вариабельность экспозиции. В этом исследовании почечный клиренс лакосамида был лишь незначительно снижен у пациентов пожилого возраста.

Общее снижение дозы не считается необходимым, если только это не указано в связи со снижением функции почек.

***Дети***

Фармакокинетический профиль лакосамида у детей был определен в ходе анализа популяционной фармакокинетики с использованием данных о концентрации в плазме крови при редком отборе проб, полученных в 6 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях и 5 открытых исследованиях с участием 1655 взрослых и детей с эпилепсией в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Три исследования были проведены с участием взрослых, 7 - с участием детей и 1 - в смешанной популяции. Применяемые дозы лакосамида варьировали от 2 до 17,8 мг/кг/сут при приеме два раза в сутки, но не превышали 600 мг/сут.

Типичный плазменный клиренс, согласно оценкам, составил 0,46 л/ч, 0,81 л/ч, 1,03 л/ч и 1,34 л/ч для пациентов детского возраста с массой тела 10 кг, 20 кг, 30 кг и 50 кг, соответственно. Для сравнения плазменный клиренс оценивали в 1,74 л/ч у взрослых (70 кг массы тела).

Анализ популяционной фармакокинетики с использованием редко отбираемых образцов для фармакокинетического анализа из исследования ПГТКП показал одинаковую экспозицию у пациентов с ПГТКП и у пациентов с парциальными припадками.

**4.1.8. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Исследования *in vitro* показали, что лакосамид может как индуцировать, так и ингибировать CYP3A4. Сигнал не очень сильный, но, тем не менее, нельзя исключать, что лакосамид может оказывать умеренное влияние на активность этого фермента. Заявитель изучит это в ходе исследования с многократным пероральным применением мидазолама. Исследование клеточного транспорта Caco-2 показало, что существует некоторый транспорт оттока. Зависимость переноса от концентрации не оценивалась. Концентрации, использованные в исследовании, довольно высоки, и нельзя исключать возможность переноса лакосамида транспортерами аминокислот или пептидными транспортерами, например, PEPT1. Однако, поскольку нет указаний на соответствующую роль транспортера *in vivo* (высокая проницаемость, отсутствие активной почечной или билиарной экскреции), необходимость в дальнейших исследованиях не рассматривалась. Лакосамид не влияет на транспорт дигоксина *in vivo*, и ингибитор P gp верапамил не влиял на транспорт *in vitro*. Исследования взаимодействия in vivo показали, что многократное применение омепразола (40 мг ежедневно) увеличивало экспозицию лакосамида на 19 %, лакосамид незначительно (на 9 %) увеличивал экспозицию этинилэстрадиола и левоногестрела, не влияя на фармакокинетику дигоксина. Взаимодействия между лакосамидом и метформином, вальпроевой кислотой и карбамазепином не наблюдалось. Однако исследование взаимодействия с карбамазепином не включало достаточно длительный период лечения карбамазепином в целевой дозе для достижения полной индукции. Популяционный анализ показал, что одновременное лечение фенитоином, фенобарбиталом и карбамазепином умеренно снижает экспозицию лакосамида.

Лакосамид следует применять осторожно в сочетании с ЛС, вызывающими удлинение интервала PR (например карбамазепин, ламотриджин, прегабалин) и антиаритмическими средствами I класса. Однако в подгрупповом анализе клинических исследований не было отмечено дополнительное удлинение интервала PR у больных, которые получали лакосамид в комбинации с карбамазеиином или ламотриджином.

*Данные in vitro*

Результаты исследований свидетельствуют о низкой вероятности взаимодействия лакосамида с другими ЛС. Исследования метаболизма *in vitro* показывают, что лакосамид не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2В6 и CYP2С9. В концентрациях, которые наблюдались в крови во время клинических исследований, лакосамид не ингибировал изоферменты CYP1A1, CYP1А2, CYP2А6, CYP2В6, CYP2С8, CYP2С9, CYP2D6 и CYP2Е1. Исследования *in vitro* свидетельствуют, что лакосамид не транспортируется Р-gp в кишечнике. Данные *in vitro* показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита.

*Данные in vivo*

Клинические данные свидетельствуют, что лакосамид не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP2C19 и CYP3А4 до клинически значимого уровня. Лакосамид не оказывает действие на AUC мидазолама, метаболизирующегося посредством изофермента CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг 2 раза в день, но при этом Сmах мидазолама немного увеличивается (30%). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола, метаболизирующегося посредством изоферментов CYP2C19 и CYP3А4, при дозировке лакосамида 300 мг 2 раза в день.

Омепразол — ингибитор изофермента CYP2C19 (40 мг 4 раза в день) не увеличивал клинически значимо экспозицию лакосамида. Таким образом маловероятно, что умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19 могут оказывать клинически значимое влияние на системную экспозицию лакосамида.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например флуконазол) и изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), которое может привести к увеличению системной экспозиции лакосамида. Данные взаимодействия не доказаны *in vivo*, но возможны на основании данных *in vitro*.

Сильные индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин или зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут вызвать умеренное снижение системной концентрации лакосамида. В связи с этим при назначении или отмене подобных средств следует соблюдать осторожность.

Противоэпилептические средства. В исследованиях по взаимодействию лакосамид не оказывал существенное влияние на концентрацию карбамазепина и вальпроевой кислоты в плазме крови. Карбамазепин и вальпроевая кислота не оказывали влияния на концентрацию лакосамида в плазме.

Фармакокинетический анализ популяции показал, что сопутствующая терапия противоэпилептическими средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25%.

Пероральные контрацептивы. Не выявлено признаков значимого взаимодействия между лакосамидом и пероральными контрацептивами: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Лакосамид не оказывал влияние на концентрацию прогестерона.

*Прочие взаимодействия*

Лакосамид не влияет на фармакокинетику дигоксина. Клинически значимое взаимодействие лакосамида и метформина не выявлено.

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет.

Степень связывания лакосамида с белками плазмы крови составляет менее 15%. В связи с этим клинически значимое взаимодействие с другими ЛС, связывающимися с белками плазмы, маловероятно.

При одновременном применении с варфарином лакосамид не оказывает клинически значимое влияние на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина. (ИМП с РЛС)

## Фармакодинамика у человека

### Фармакодинамика и механизм действия

Механизм действия лакосамида до конца не изучен, но считается, что он включает усиление медленной инактивации натриевых каналов и, возможно, взаимодействие с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), участвующим в дифференцировке нейронов и контроле роста аксонов. Лакосамид продемонстрировал противоэпилептическую активность на некоторых моделях припадков у грызунов при генерализованных и комплексных частичных приступах и эпилептическом статусе, т. е. при максимальных электрошоковых припадках (MES), возбуждении гиппокампа, аудиогенных припадках (AGS), самоподдерживающемся эпилептическом статусе (SSSE), а также в 1 модели припадков, вызванных химиоконвульсантами (см. подробнее доклинический раздел). Лакосамид также продемонстрировал эффект на моделях животных с невропатической болью.

Применение лакосамида у здоровых участников оказывало дозозависимое умеренное седативное действие. Свидетельств экстрапирамидальных эффектов и существенного влияния на саккадические движения глаз в качестве индикатора возможного воздействия на центральную нервную систему (ЦНС) получены не были. Исследования I фазы с исследованием ЭКГ показали, что лакосамид вызывает дозозависимое удлинение интервала PR. В исследовании SP640 максимальные средние изменения на 6 й день (равновесное состояние) наблюдались через 1 час после введения дозы и составили 6,3 мс, 13,6 мс и 18,2 мс в группах, получавших плацебо, лакосамид в дозе 400 мг/сут и лакосамид в дозе 800 мг/сут, соответственно.

### Взаимосвязь ФК/ФД

Лакосамид увеличивает интервал PR. Эффект зависит от дозы, и была обнаружена взаимосвязь между концентрацией и увеличением интервала PR. Был проведен один анализ эффективности ФК ФД, который показал, что плато в ответе будет достигнуто при более высоких дозах лакосамида, чем указано в данных о клинической эффективности. Однако проведенный анализ является приблизительной оценкой.

## Безопасность и эффективность

### Клиническая эффективность

***Клиническая эффективность и безопасность (парциальные припадки)***

*Взрослые*

*Монотерапия*

Эффективность лакосамида в качестве монотерапии была установлена в ходе двойного слепого исследования не меньшей эффективности в параллельных группах для сравнения с карбамазепином CR у 886 пациентов в возрасте 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией. У пациентов должны были наблюдаться неспровоцированные парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее. Пациенты были рандомизированы в группу карбамазепина CR или лакосамида в форме таблеток в соотношении 1:1. Доза была основана на зависимости ответа от дозы и варьировала от 400 до 1200 мг/сут для карбамазепина CR и от 200 до 600 мг/сут для лакосамида. Продолжительность лечения составляла до 121 недели в зависимости от ответа.

Расчетная частота отсутствия припадков в течение 6 месяцев составила 89,8 % у пациентов, получавших лакосамид, и 91,1 % у пациентов, получавших карбамазепин, с использованием метода анализа выживаемости Каплана-Мейера. Скорректированная абсолютная разница между методами лечения составила -1,3 % (95 % ДИ: -5,5, 2,8). По оценкам Каплана-Мейера, частота отсутствия припадков за 12 месяцев составила 77,8 % у пациентов, получавших лакосамид, и 82,7 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

Частота отсутствия приступов в течение 6 месяцев у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше (62 пациента получали лакосамид, 57 пациентов - карбамазепин CR) была одинаковой в обеих группах. Показатели также были аналогичны тем, которые наблюдались в популяции в целом. В пожилом возрасте поддерживающая доза лакосамида составляла 200 мг/сут у 55 пациентов (88,7 %), 400 мг/сут у 6 пациентов (9,7 %), а у 1 пациента (1,6 %) доза была увеличена до более чем 400 мг/сут.

*Перевод на монотерапию*

Эффективность и безопасность лакосамида при переводе на монотерапию были оценены в ходе многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования с историческим контролем. В этом исследовании 425 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с неконтролируемыми парциальными припадками, получавших стабильные дозы 1 или 2 представленных в продаже противоэпилептических препаратов, были рандомизированы для перевода на монотерапию лакосамидом (400 мг/сут или 300 мг/сут в соотношении 3:1). У получавших лечение пациентов, которые завершили титрование и начали постепенную отмену противоэпилептических препаратов (284 и 99, соответственно), монотерапия продолжалась у 71,5 % и 70,7 % пациентов, соответственно, в течение 57-105 дней (медиана 71 день), в течение заданного периода наблюдения в 70 дней.

*Вспомогательная терапия*

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200 мг/сут, 400 мг/сут) была установлена в ходе 3 многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с 12 недельным периодом поддерживающей терапии. В исследованиях контролируемой дополнительной терапии также была показана эффективность лакосамида в дозе 600 мг/сут, хотя эффективность была аналогична таковой при 400 мг/сут, и пациенты хуже переносили эту дозу из-за нежелательных реакций со стороны ЦНС и желудочно-кишечного тракта. Таким образом, доза 600 мг/сут не рекомендована. Максимальная рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования, в которых приняли участие 1308 пациентов с парциальными припадками в анамнезе продолжительностью в среднем 23 года, были направлены на оценку эффективности и безопасности лакосамида при одновременном применении с 1-3 противоэпилептическими препаратами у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее. В целом доля пациентов со снижением частоты припадков на 50 % составила 23 %, 34 % и 40 % при приеме плацебо, лакосамида 200 мг/сут и лакосамида 400 мг/сут.

Фармакокинетика и безопасность однократной нагрузочной дозы лакосамида для внутривенного введения были определены в многоцентровом открытом исследовании, предназначенном для оценки безопасности и переносимости быстрого начала приема лакосамида с использованием однократной нагрузочной дозы для внутривенного введения (включая 200 мг) с последующим пероральным приемом два раза в сутки (эквивалентно дозе для внутривенного введения) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов в возрасте от 16 до 60 лет с парциальными припадками.

*Дети*

Парциальные припадки имеют схожую патофизиологию и клинические проявления у детей в возрасте от 2 лет и у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 2 лет и старше была экстраполирована из данных, полученных у подростков и взрослых с парциальными припадками, у которых ожидался сопоставимый ответ при условии адаптации дозы для детей (см. раздел 4.2) и доказательства безопасности (см. раздел 4.8).

Эффективность, подтвержденная изложенным выше принципом экстраполяции, была подтверждена результатами двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования. Исследование состояло из 8 недельного исходного периода, за которым следовал 6 недельный период титрования. Соответствующие критериям пациенты, получавшие стабильную схему от 1 до ≤ 3 противоэпилептических препаратов, у которых наблюдалось как минимум 2 парциальных припадка в течение 4 недель, предшествовавших скринингу, с фазой отсутствия приступов не более 21 дня в течение 8 недель до начала исходного периода, были рандомизированы в группу лечения плацебо (n=172) либо лакосамида (n=171).

Дозирование начинали с дозы 2 мг/кг/сут у участников с массой тела менее 50 кг или 100 мг/сут у участников с массой тела 50 кг и более в 2 приема. В течение периода титрования дозы лакосамида корректировали с шагом 1 или 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более с еженедельными интервалами для достижения целевого диапазона доз для поддерживающей терапии.

Участники должны были достичь минимальной целевой дозы для своей категории массы тела в течение последних 3 дней периода титрования, чтобы быть включенными в 10 недельный период поддерживающей терапии. Испытуемые должны были получать стабильную дозу лакосамида в течение всего периода поддерживающей терапии, либо были выведены и включены в период постепенного снижения дозы в слепом режиме.

Статистически (р=0,0003) и клинически значимое снижение частоты парциальных припадков за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии наблюдалось в группе лечения лакосамидом и группе лечения плацебо. Процентное снижение по сравнению с плацебо, основанное на ковариационном анализе, составило 31,72 % (95 % ДИ: 16,342, 44,277).

В целом доля пациентов, у которых частота парциальных припадков снизилась по крайней мере на 50 % за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии, составила 52,9 % в группе лечения лакосамидом и 33,3 % в группе лечения плацебо.

Качество жизни, оцененное с помощью опросника для оценки качества жизни у детей, показало, что пациенты как в группе лечения лакосамидом, так и в группе лечения плацебо имели одинаковое и стабильное качество жизни, связанное со здоровьем, в течение всего периода лечения.

*Клиническая эффективность и безопасность (первичные генерализованные тонико-клонические припадки)*

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии у пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией, страдающих первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТКП), была установлена в ходе 24 недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования в параллельных группах. Исследование состояло из 12 недельного исторического исходного периода, 4 недельного проспективного исходного периода и 24 недельного периода лечения (который включал 6 недельный период титрования и 18 недельный период поддерживающей терапии). Соответствующие критериям пациенты, получавшие стабильную дозу 1-3 противоэпилептических препаратов, у которых было зарегистрировано по крайней мере 3 ПГТКП в течение 16 недельного комбинированного исходного периода, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения лакосамида или плацебо (пациенты в популяции полного анализа: лакосамид n= 118, плацебо n= 121; из них 8 пациентов в возрастной группе от ≥ 4 до < 12 лет и 16 пациентов в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет получали лакосамид, а 9 и 16 пациентов, соответственно, - плацебо).

Дозу титровали до целевой поддерживающей дозы 12 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 30 кг, 8 мг/кг/сут у пациентов с массой тела от 30 до менее 50 кг или 400 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более.

В Таблице 4-2 представлены данные базовых исследований эффективности.

Таблица 4‑2. Табличный обзор клинических исследований.

| **Номер исследования**  **Фаза** | **Дизайн исследования**  **Исследуемая популяция**  **Первичная(-ые) цель(-и)** | **Схема лечения** | **Число участников** |
| --- | --- | --- | --- |
| **SP0993**  **III фаза** | Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование не меньшей эффективности III фазы с двойной маскировкой, с положительным контролем с целью сравнения эффективности и безопасности LCM и CBZ-CR, применяемых в качестве монотерапии  Пациенты с недавно диагностированной эпилепсией  Сравнить эффективность и безопасность LCM (200-600 мг/сут) и CBZ-CR (400-1200 мг/сут), применяемых в качестве монотерапии в течение не менее 1 года. | LCM, 200-600 мг/сут  CBZ-CR/  400-1200 мг/сут  Таблетка для приема внутрь (LCM)  Таблетка, покрытая оболочкой, для приема внутрь (CBZ-CR) | 445 LCM  443 CBZ-CR  53,6 % M 46,4 % Ж |
| **SP0994**  **III фаза** | Двойное слепое расширенное исследование III фазы с двойной маскировкой  Пациенты с недавно диагностированными парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками  Получить информацию о долгосрочной безопасности LCM по сравнению с CBZ-CR при применении в качестве монотерапии у пациентов с недавно диагностированными парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками и разрешить пациентам, завершившим исследование монотерапии SP0993, продолжать получать LCM или CBZ-CR | LCM/  200 - 600 мг/сут  CBZ-CR  400-1200 мг/сут  Таблетка для приема внутрь (LCM)  Таблетка, покрытая оболочкой, для приема внутрь (CBZ-CR) | LCM: 266 включено CBZ-CR: 259 включено/  55,2 % M/44,8 % Ж |
| **SP902**  **III фаза** | Исторически контролируемое, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы с переводом на монотерапию  Пациенты с парциальными припадками (с вторичной генерализацией или без нее) в возрасте от 16 до 70 лет, у которых была отменена терапия 1-2 представленными в продаже ПЭП  Доказать эффективность и безопасность перевода на монотерапию LCM в дозе 400 мг/сут при парциальных припадках (с вторичной генерализацией или без нее) у пациентов в возрасте от 16 до 70 лет, у которых была отменена терапия 1-2 представленными в продаже ПЭП | LCM/  300-400 мг/сут  (150 или 200 мг 2 р/сут)/  Таблетка для приема внутрь | 106 LCM 300 мг/сут  320 LCM 400 мг/сут/  48,5 % M/51,5 % Ж |
| **SP904**  **III фаза** | Открытое, долгосрочное, расширенное исследование III фазы  Пациенты с частичными приступами, которые продолжают получать монотерапию LCM  Получить информацию о процентной доле пациентов, которые продолжают получать монотерапию LCM, и продолжительности монотерапии LCM; получить информацию о долгосрочной безопасности LCM при использовании в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с частичными приступами | LCM/  100 - 800 мг/сут  (50 - 400 мг 2 р/сут)/  Таблетка для приема внутрь | Включено 323 пациента/  50,0 % M/50,0 % Ж |

#### Исследование SP0993: Многоцентровое, двойное слепое, двойное слепое, рандомизированное, с положительным контролем исследование, сравнивающее эффективность и безопасность лакосамида (от 200 до 600 мг/день) с контролируемым высвобождением карбамазепина (от 400 до 1200 мг/день), используемого в качестве монотерапии у пациентов (≥16 лет), которым впервые или недавно поставили диагноз эпилепсия и которые испытывают парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки. Исследование SP0993.

Исследование SP0993 было разработано как исследование не меньшей эффективности, чтобы продемонстрировать по крайней мере схожий профиль эффективности и безопасности для LCM и компаратора контролируемого высвобождения карбамазепина (CBZ-CR). Исследование состояло из следующих фаз с максимальной продолжительностью 121 неделя (максимальная продолжительность приема исследуемого лекарственного средства составляла 118 недель) для отдельного субъекта:

• Фаза скрининга: 1 неделя

• Фаза титрования и стабилизации: 3 недели

• Фаза оценки: 26 недель

• Фаза поддержания: 26 недель

• Фаза окончания исследования: до 7 недель.

Исследуемый препарат принимался перорально два раза в день (два раза в день; примерно с интервалом в 12 часов утром и вечером) в 2 равных дозах.LCM принимался в виде таблеток, а CBZ-CR — в виде капсул. Для сохранения слепого подхода каждый набор для лечения включал как таблетки (активный LCM или плацебо), так и капсулы (активный CBZ-CR или плацебо). Предлагаемые уровни доз LCM в исследовании SP0993 составляли 200, 400 и 600 мг/день. Предлагаемые уровни доз компаратора CBZ-CR составляли 400, 800 и 1200 мг/день.

В случае проблем с переносимостью на втором или третьем уровне целевой дозы субъекту разрешалось уменьшить дозу на 100 мг/день для LCM или на 200 мг/день для CBZ-CR, если это было оправдано с медицинской точки зрения (т. е. LCM 300 мг/день, LCM 500 мг/день, CBZ-CR 600 мг/день, CBZ-CR 1000 мг/день). Возможность снижения дозы была разрешена только один раз на субъекта во время фазы оценки или поддержания для второй или третьей целевой дозы.

Субъекты, которые лечились от эпилепсии любыми противоэпилептическими средствами (включая бензодиазепины) в течение 6 месяцев до визита 1, не имели права на исследование. Однако лечение острых и подострых приступов принималось с максимальной продолжительностью 2 недели и разрешалось, если лечение было прекращено как минимум за 3 дня до рандомизации. Использование бензодиазепинов в качестве спасательной терапии при эпилепсии разрешалось, если они принимались с максимальной частотой один раз в неделю до визита 1 и во время участия в исследовании; более частое использование исключало участие субъектов в исследовании.

Добавление или использование любого сопутствующего противоэпилептического препарата в течение периода исследования не разрешалось, за исключением случаев, когда обстоятельства обязывали исследователя по соображениям безопасности. Любое добавление сопутствующего противоэпилептического препарата в течение периода исследования составляло отклонение от протокола. Сопутствующие противоэпилептические препараты разрешались в конце периода исследования.

Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности LCM (от 200 до 600 мг/день) и CBZ-CR (от 400 до 1200 мг/день), используемых в качестве монотерапии в течение не менее 1 года у впервые или недавно диагностированных пациентов с эпилепсией.

Первичной переменной эффективности была доля субъектов, у которых не было приступов в течение 6 последовательных месяцев (26 последовательных недель) лечения после стабилизации при последней оцениваемой дозе для каждого субъекта.

В общей сложности было обследовано 1035 субъектов. Наиболее распространенной причиной неудачи скрининга было несоответствие критериям (76 субъектов [7,3%]), за которым следовали отзыв согласия (39 субъектов [3,8%]) и другие причины (25 субъектов [2,4%]). Всего было рандомизировано 888 субъектов, 445 в группу LCM и 443 в группу лечения CBZ-CR соответственно, из которых 530 субъектов (59,8%) завершили исследование, а 356 субъектов (40,2%) прекратили его, причем наиболее распространенными причинами прекращения были AEs (13,2%), отзыв согласия (9,5%) и отсутствие эффективности (8,8%). Из общего числа рандомизированных субъектов 75% (666/888) были набраны в европейских центрах.

Распределение субъектов по уровням доз было очень схожим между методами лечения: 70,7% (314/444), 19,6% (87/444) и 9,7% (43/444) в группе LCM и 73,3% (324/442), 19,2% (85/442) и 7,5% (33/442) в группе CBZ-CR на уровне доз 1, 2 и 3 соответственно.

Наиболее распространенными причинами прекращения приема препарата на уровне дозы 1 в группе LCM (200 мг/день) и группе CBZ-CR (400 мг/день) в течение всего исследования были нежелательные явления (9,9% и 17,0% соответственно), отзыв согласия (10,2% и 7,7% соответственно) и отсутствие эффективности (6,7% и 3,4% соответственно). Показатели прекращения приема препарата в группе лечения LCM были сопоставимы между периодом последней оценки (LEP) и периодом поддержания для группы LCM (13,4% и 12,7%), тогда как для группы CBZ-CR 17,3% произошли во время LEP и 8,3% во время периода поддержания. При этом уровне дозы все вышеупомянутые прекращения приема препарата из-за отсутствия эффективности произошли во время периода поддержания.

Уровень дозы 2 поддерживался 87 (19,6%) субъектами в группе LCM (400 мг/день) и 85 субъектами (19,2%) в группе CBZ-CR (800 мг/день). Наиболее распространенными причинами прекращения приема дозы 2 в течение всего исследования для групп лечения LCM и CBZ-CR были нежелательные явления (17,2% и 11,8% соответственно), отзыв согласия (11,5% и 12,9% соответственно) и отсутствие эффективности (10,3% и 3,5% соответственно). Показатели прекращения приема в группе лечения LCM были сопоставимы между LEP и периодом поддержания (19,5% и 20,7% соответственно), тогда как для группы CBZ-CR 21,2% (n=18) прекращений приема произошли во время последнего периода оценки и 12,9% (n=17) произошли во время периода поддержания. При этом уровне дозировки все вышеупомянутые прекращения лечения из-за отсутствия эффективности произошли в течение периода поддерживающей терапии.

Сорок три субъекта (9,7%) и 33 субъекта (7,5%) в группах LCM и CBZ-CR соответственно остались на уровне дозы 3 (600 мг/день LCM и 1200 мг/день CBZ-CR). Наиболее распространенной причиной прекращения приема дозы 3 в течение всего исследования для групп лечения LCM и CBZ-CR была недостаточная эффективность (39,5% и 51,5% соответственно), неблагоприятные события (4,7% и 12,1%), «другое» (9,3% и 9,1%) и отзыв согласия (9,3% и 6,1%). При этом уровне дозы показатели прекращения лечения для группы LCM между последним периодом оценки и поддерживающим периодом составили 51,2% (n=22) и 9,3% (n=4) соответственно, а для группы CBZ-CR они составили 48,5% (n=16) и 21,2% (n=7) соответственно. Доля субъектов, прекративших лечение из-за отсутствия эффективности во время последнего периода оценки, для групп LCM и CBZ-CR составила 34,9% (n=15) и 36,4% (n=12) соответственно, тогда как во время поддерживающего периода 2,3% (n=1) и 12,1% (n=4) субъектов прекратили лечение из-за уровня доказательности.

Отклонения от протокола относительно критериев включения и исключения были равномерно распределены в обеих группах лечения, как в целом, так и для тех, которые могли оказать влияние на первичную конечную точку, с лишь немного более высокой частотой в группе CBZ-CR (9,5%) по сравнению с группой LCM (7,9%).

#### Исследование SP0994: Многоцентровое двойное слепое двойное фиктивное последующее исследование, оценивающее долгосрочную безопасность лакосамида по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением, используемым в качестве монотерапии у пациентов с частичными или генерализованными тонико-клоническими судорогами в возрасте ≥16 лет, полученных в исследовании SP0993. Исследование SP0994.

Двойное слепое расширенное исследование III фазы с двойной маскировкой.

В исследовании принимали участи пациенты с недавно диагностированными парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками

Цель исследования - получить информацию о долгосрочной безопасности LCM по сравнению с CBZ-CR при применении в качестве монотерапии у пациентов с недавно диагностированными парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками и разрешить пациентам, завершившим исследование монотерапии SP0993, продолжать получать LCM или CBZ-CR.

В группу пациентов, принимающих лакосамид включено 266 субъектов, в группу с приемом карбамазепина – 259 пациентов.

Доза лакосамида составляла 200 - 600 мг/сут, карбамазепина – 400-1200 мг/сут. Лекарственные формы – таблетка для приема внутрь (лакосамид), таблетка, покрытая оболочкой, для приема внутрь (карбамазепин).

Результаты эффективности не представлены. Результаты по безопасности для SP0994 обобщены в разделах по безопасности.

#### Исследование SP902: Многоцентровое открытое расширенное исследование для оценки долгосрочного применения монотерапии лакосамидом и безопасности монотерапии лакосамидом и дополнительной терапии у пациентов с парциальными судорогами. Исследование SP902.

Исторически контролируемое, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы с переводом на монотерапию.

В исследовании принимали участие пациенты с парциальными припадками (с вторичной генерализацией или без нее) в возрасте от 16 до 70 лет, у которых была отменена терапия 1-2 представленными в продаже ПЭП.

Цель иследования - доказать эффективность и безопасность перевода на монотерапию LCM в дозе 400 мг/сут при парциальных припадках (с вторичной генерализацией или без нее) у пациентов в возрасте от 16 до 70 лет, у которых была отменена терапия 1-2 представленными в продаже ПЭП.

Всего 425 субъектов были рандомизированы в 120 центрах Северной Америки, Австралии и Европы, большинство центров находились в США. Субъекты были рандомизированы в соотношении 3:1 в группы лакосамид в дозе 400 мг/день и лакосамид в дозе 300 мг/день.

Среди тех пациентов, которые завершили титрование и начали отмену других ПЭП (284 и 99 в группах приема лакосамида 400 мг/день и 300 мг/день соответственно), монотерапия поддерживалась у 71,5% и 70,7% пациентов при дозе лакосамида 400 мг/день и 300 мг/день соответственно в течение 57–105 дней (медиана 71 день) в течение целевого периода наблюдения в 70 дней.

#### Исследование SP904: Многоцентровое, открытое, долгосрочное, расширенное исследование III фазы для оценки долгосрочного использования монотерапии лакосамидом, безопасности монотерапии лакосамидом и дополнительной терапии у пациентов с парциальными приступами (с вторичной генерализацией и без нее), которые ранее были включены в исследование перехода на монотерапию SP902. Исследование SP904.

По окончании предыдущего исследования SP902, в котором субъекты получали дозу лакосамида 300 мг/день или 400 мг/день, в исследовании SP904 разрешалось увеличивать или уменьшать дозу лакосамида для оптимизации переносимости и снижения приступов для каждого субъекта. Доза могла увеличиваться до 800 мг/день в неделю.

Цель исследования – получить информацию о процентной доле пациентов, которые продолжают получать монотерапию лакосамидом, и продолжительности монотерапии лакосамидом; а также получить информацию о долгосрочной безопасности лакосамида при использовании в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с частичными приступами

Обобщающие результаты представлены в Таблице 4-3.

Таблица 4‑3. Монотерапия лакосамидом (самый длительный период) в течение фазы лечения по статусу монотерапии на момент включения в исследование SP904.

| **Монотерапия лакосамидом** | **Монотерапия при включении в исследование SP904**  **N=282**  **n/N (%)** | **Немонотерапия при включении в исследование SP904**  **N=40**  **n/N (%)** |
| --- | --- | --- |
| > 0 месяцев | 282/282 (100) | 10/40 (25,0) |
| ≥ 3 месяцев | 254/271 (93,7) | 6/36 (16,7) |
| ≥ 6 месяцев | 228/262 (87,00) | 5/34 (14,7) |
| ≥ 12 месяцев | 177/230 (77,0) | 2/28 (7,1) |
| ≥ 18 месяцев | 152/214 (71,0) | 2/26 (7,7) |
| ≥ 24 месяцев | 126/196 (64,3) | 0 |

#### Применение у детей

Парциальные припадки имеют схожую патофизиологию и клинические проявления у детей в возрасте от 2 лет и у взрослых. Эффективность лакосамида у детей в возрасте 2 лет и старше была экстраполирована из данных, полученных у подростков и взрослых с парциальными припадками, у которых ожидался сопоставимый ответ при условии адаптации дозы для детей (см. раздел 4.2) и доказательства безопасности (см. раздел 4.8).

Эффективность, подтвержденная изложенным выше принципом экстраполяции, была подтверждена результатами двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования. Исследование состояло из 8 недельного исходного периода, за которым следовал 6 недельный период титрования. Соответствующие критериям пациенты, получавшие стабильную схему от 1 до ≤ 3 противоэпилептических препаратов, у которых наблюдалось как минимум 2 парциальных припадка в течение 4 недель, предшествовавших скринингу, с фазой отсутствия приступов не более 21 дня в течение 8 недель до начала исходного периода, были рандомизированы в группу лечения плацебо (n=172) либо лакосамида (n=171).

Дозирование начинали с дозы 2 мг/кг/сут у участников с массой тела менее 50 кг или 100 мг/сут у участников с массой тела 50 кг и более в 2 приема. В течение периода титрования дозы лакосамида корректировали с шагом 1 или 2 мг/кг/сут у пациентов с массой тела менее 50 кг или 50 или 100 мг/сут у пациентов с массой тела 50 кг и более с еженедельными интервалами для достижения целевого диапазона доз для поддерживающей терапии.

Участники должны были достичь минимальной целевой дозы для своей категории массы тела в течение последних 3 дней периода титрования, чтобы быть включенными в 10 недельный период поддерживающей терапии. Испытуемые должны были получать стабильную дозу лакосамида в течение всего периода поддерживающей терапии, либо были выведены и включены в период постепенного снижения дозы в слепом режиме.

Статистически (р=0,0003) и клинически значимое снижение частоты парциальных припадков за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии наблюдалось в группе лечения лакосамидом и группе лечения плацебо. Процентное снижение по сравнению с плацебо, основанное на ковариационном анализе, составило 31,72 % (95 % ДИ: 16,342, 44,277).

В целом доля пациентов, у которых частота парциальных припадков снизилась по крайней мере на 50 % за 28 дней от исходного уровня до периода поддерживающей терапии, составила 52,9 % в группе лечения лакосамидом и 33,3 % в группе лечения плацебо.

Качество жизни, оцененное с помощью опросника для оценки качества жизни у детей, показало, что пациенты как в группе лечения лакосамидом, так и в группе лечения плацебо имели одинаковое и стабильное качество жизни, связанное со здоровьем, в течение всего периода лечения.

### Клиническая безопасность

На основании анализа объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований в качестве дополнительной терапии у 1308 пациентов с парциальными припадкам в общей сложности 61,9 % пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 35,2 % пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо, имели как минимум одну нежелательную реакцию. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при лечении лакосамидом были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкой или умеренной интенсивности. Некоторые из них были связаны с дозой, и их можно было бы ослабить путем снижения дозы. Частота встречаемости и степень тяжести нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в динамике, как правило, снижались.

Во всех этих контролируемых клинических исследованиях частота отмены препарата из-за развития нежелательных реакций составила 12,2 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 1,6 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии лакосамидом, было головокружение.

Частота встречаемости нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения нагрузочной дозы.

Согласно результатам анализа данных из клинического исследования не меньшей эффективности, в котором сравнивалась монотерапия лакосамидом с таковой карбамазепином с контролируемым высвобождением (CR), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) в ответ на лакосамид были головная боль и головокружение. Частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 10,6 % у пациентов, получавших лакосамид, и 15,6 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

Профиль безопасности лакосамида, зарегистрированный в исследовании с участием пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТКП), соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в объединенных плацебо-контролируемых клинических исследованиях при парциальных припадках. Дополнительными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с ПГТКП, были миоклоническая эпилепсия (2,5 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо) и атаксия (3,3 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прекращению терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальное мышление. Частота случаев отмены препарата из-за нежелательных реакций составила 9,1 % в группе лечения лакосамидом и 4,1 % в группе лечения плацебо.

#### Передозировка

*Симптомы*

Данные клинических исследований. Профиль нежелательных реакций у пациентов, принимавших сверхтерапевтические дозы, не отличался от профиля нежелательных реакций, у пациентов, принимавших рекомендованные дозы.

После приема лакосамида в дозе 1200 мг/сут наблюдалась клиническая симптоматика со стороны ЦНС и ЖКТ (головокружение и тошнота), которая исчезала после снижения дозы.

Наивысшая заявленная передозировка лакосамида составила 12000 мг (приняты вместе с токсическими дозами других противоэпилептических средств). Вначале возникла AV-блокада, пациент впал в коматозное состояние, а затем полностью восстановился без необратимых последствий.

Данные постмаркетингового применения. В результате острой передозировки после приема лакосамида в дозах от 1000 до 12000 мг были отмечены судороги (генерализованные тонико-клонические судороги, эпилептический статус) и нарушения проводимости сердца.

Фатальная блокада сердца наблюдалась при острой передозировке после приема 7000 мг лакосамида у пациента, имевшего кардиоваскулярные факторы риска.

*Лечение*

Антидота лакосамида не существует. Лечение передозировки — симптоматическое. При необходимости возможно использование гемодиализа.

### Пострегистрационный опыт применения

В результате анализа исследований безопасности было выявлено, что:

* Наиболее распространенными и часто сообщаемыми НЯ при приеме лакосамида были головокружение, головная боль, диплопия, тошнота.
* Обнаружены некоторые редкие НЯ, например, лекарственная гиперчувствительность, агрессия, ажитация, эйфория, попытки суицида, суицидальное мышление, галлюцинации, обморок, нарушении координации, дискенезия, брадикрадия, фибрилляция предсердий, ангионевротический отек, крапивница.

## Список литературы

1. EMA CHMP assessment report Vimpat. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vimpat-h-c-863-ii-0060-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf>
2. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Vimpat. Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_en.pdf>
3. РЛС: Лакосамид. Доступно на: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/lakosamid-2940?ysclid=m05q3xz79o187958706#primenenie>

# ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат PT-LCS (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат лакосамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-LCS, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата лакосамида. Поскольку лекарственный препарат PT-LCS является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения лакосамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства лакосамида.

Лакосамид был синтезирован как член семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина. Механизм действия лакосамида пока полностью не изучен. Однако предполагается двойной механизм действия: он избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) и взаимодействует с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который главным образом экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в дифференцировке нейронов и росте аксонов.

Лакосамид проявлял противоэпилептическую активность на различных моделях припадков у грызунов при генерализованных и комплексных парциальных припадках и эпилептическом статусе.

Абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию лакосамида изучали на мышах (CD-1), крысах (Спраг-Доули) и собаках (бигль), а также на кроликах (новозеландские белые). Данные были получены в результате как фармакокинетических, так и токсикокинетических исследований с использованием перорального, внутривенного и внутрибрюшинного введения, различных уровней доз и продолжительности лечения. Концентрации основного О-десметильного метаболита человека (SPM 12809) в плазме крови определяли у мышей, крыс и собак, а дезацетиловый метаболит (SPM 6912) - количественно в плазме крови мышей.

Токсикологическая программа исследования лакосамида включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности и другие специфические токсикологические тесты.

NOAEL составляла 31,6 мг/кг как у мышей, так и у крыс после перорального введения. Токсичность при однократном введении также оценивали у собак; единственная доза была равна 15 мг/кг при пероральном введении через зонд. Наблюдаемые усиленное фармакодинамическое воздействие на центральную нервную систему было дозозависимым и дозолимитирующим. Концентрация лакосамида у самок мышей в группах с высокими дозами и после перорального введения составила 31,8 мкг/мл при 316 мг/кг и 124 мкг/мл при 464 мг/кг. При сравнении нелетальных доз с аллометрической поправкой кратная доза для человека, 12 мг/кг (600 мг в сутки и пациент с массой тела 50 кг, дают 12 мг/кг), составила приблизительно 2 у мышей и не имела предела у крыс и собак.

Мышам вводили лакосамид в дозе до 270 мг/кг в течение 13 недель. Воздействие на центральную нервную систему начиналось при дозе 60 мг/кг, и других признаков токсичности отмечено не было. У мышей не было выявлено органа-мишени, возможно, из-за центральных дозолимитирующих эффектов. Предполагалось, что NOAEL составляет 60 мг/кг, хотя незначительные эффекты, связанные с центральной нервной системой, были очевидны уже при этом уровне дозы. При NOAEL Cmax была равна 29 мкг/мл, а AUC0-24ч - 97 мкг·ч/мл. Первоначально предложенная МРДЧ 600 мг/сут была снижена до 400 мг/сут из-за неблагоприятного профиля клинической безопасности при дозе 600 мг/сут. Таким образом, разница по сравнению с максимальной экспозицией у человека (200 мг 2 р/сут) составляет 2,7 для Cmax и отсутствует (1,0) для AUC.

Крысам вводили лакосамид в дозе до 180 мг/кг перорально в течение 26 недель (извлечение в течение 4 недель) и до 50 мг/кг внутривенно (болюсно) в течение 2 недель. В исследованиях при пероральном введении наблюдались дозолимитирующие эффекты, связанные с центральной нервной системой, при 180 мг/кг и выше, а после внутривенного введения - при 50 мг/кг. Самки крыс были более подвержены воздействию на центральную нервную систему, чем самцы.

Собакамлакосамид вводили перорально в дозе до 20/25 мг/кг в течение 12 месяцев (восстановление в течение 4 недели) перорально и до 16 мг/кг в течение 2 недель внутривенно (болюсно). У собак органом-мишенью было сердце. В 30-дневных, 3-месячных и 12-месячных исследованиях наблюдалась незначительная тенденция к увеличению частоты сердечных сокращений после перорального применения. В ходе 12-месячного исследования было зарегистрировано умеренное снижение систолического артериального давления в дозе 10 мг/кг и выше только у самок собак. Однако, за исключением одной самки в 2-недельном исследовании внутривенного введения, у которой была зарегистрирована АВ-блокада второй степени на 13‑й день (при дозе 16 мг/кг), ни в одном исследовании на собаках не было отмечено изменений параметров ЭКГ. Фармакологические исследования на собаках под анестезией с установленными датчиками показали, что лакосамид вызывает снижение артериального давления (на 7-8 %), увеличение частоты сердечных сокращений (на 3-7 %) из-за снижения сократительной способности и кратковременный гипотензивный эффект при 11,3-22,6 мкг/мл, что, однако, превышает диапазон Cmax, полученный после применения максимальной рекомендованной клинической дозы. Эти эффекты сопровождались увеличением интервала PR и продолжительности комплекса QRS на 4-6 % и 8-11 %, соответственно. При более высоких дозах (15-45 мг/кг) наблюдались более серьезные нарушения проводимости, такие как АВ-блокада, АВ-диссоциация и узловой ритм. Cmax, полученная в группе с самой высокой дозой в ходе 3-месячного исследования, 12-месячного исследования с пероральным применением и 2‑недельного исследования с внутривенным введением, колебалась в пределах 20-30 мкг/мл, уровней, при которых воздействие на сердце было бы более выраженным. Вполне разумно, что это может быть связано с тем фактом, что оценка ЭКГ проводилась после достижения Tmax и что бодрствующие собаки менее чувствительны к воздействию кардиодепрессантов, чем собаки с открытой грудной клеткой под наркозом. Однако дальнейшее доклиническое изучение не добавило бы релевантной информации, поскольку эти эффекты также наблюдались в клинических условиях.

Эффекты, обусловленные центральной нервной системой, снижение потребления пищи и параметров массы тела, наблюдались при дозах около 20 мг/кг и выше. В исследовании с внутривенным введением наблюдался незначительный мочегонный эффект, однако мочегонного эффекта у собак после перорального введения отмечено не было. Местной токсичности после внутривенного введения отмечено не было.

В 12-месячном исследовании при NOAEL (10 мг/кг) Cmax составляла 14 мкг/мл, а AUC0-∞ - 71 мкг·ч/мл у самцов и 55 мкг·ч/мл у самок. В исследовании с внутривенным введением при NOAEL (8 мг/кг) Cmax составила 13 мкг/мл, а AUC0-∞ - 48 мкг·ч/мл.

## Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат PT-LCS (АО «Р-Фарм», Россия), разработанный партнером АО «Р-Фарм» BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия представляет собой воспроизведенный препарат лакосамида, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лакосамида Вимпат®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг (ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Клинических исследований препарата PT-LCS на данный момент не проводилось.

Оригинальный препарат лакосамида Вимпат® был зарегистрирован в РФ 16.11.2009. Лакосамид был синтезирован как член семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина.

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200, 400 мг/сут) была доказана в 3 мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с 12-недельным поддерживающим периодом. Эффективность в дозе 600 мг/сут также была показана в ходе контролируемых дополнительных терапевтических исследований, и хотя она была сопоставимой с наблюдавшейся при дозе 400 мг/сут, переносимость данной дозы (600 мг/сут) была хуже по причине побочных эффектов со стороны ЦНС и ЖКТ. Поэтому использование дозы 600 мг/сут не рекомендуется. Максимальная рекомендованная доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования с участием 1308 пациентов, имеющих данные из анамнеза о развитии парциальных припадков на протяжении среднего периода 23 года, были проведены для оценки эффективности и безопасности лакосамида при сопутствующем назначении 1–3 противоэпилептических ЛС у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с или без вторичной генерализации. Общая доля пациентов с 50% снижением частоты припадков в группах плацебо, лакосамида в дозе 200 мг/сут и лакосамида в дозе 400 мг/сут составила 23, 34 и 40% соответственно.

В настоящее время имеется недостаточное количество данных по возможности отмены сопутствующих противоэпилептических средств для использования монотерапии лакосамидом.

Фармакокинетика и безопасность разовой насыщающей дозы инфузионного лакосамида определялась в многоцентровом открытом исследовании безопасности и переносимости быстрого начала терапии лакосамидом с использованием разовой в/в насыщающей дозы (200 мг) и с последующим пероральным приемом 2 раза в сутки (в дозировке, эквивалентной в/в дозе) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов от 16 до 60 лет с парциальными приступами.

На основании анализа объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований в качестве дополнительной терапии у 1308 пациентов с парциальными припадкам в общей сложности 61,9 % пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 35,2 % пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо, имели как минимум одну нежелательную реакцию. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при лечении лакосамидом были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкой или умеренной интенсивности. Некоторые из них были связаны с дозой, и их можно было бы ослабить путем снижения дозы. Частота встречаемости и степень тяжести нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в динамике, как правило, снижались.

Во всех этих контролируемых клинических исследованиях частота отмены препарата из-за развития нежелательных реакций составила 12,2 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 1,6 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии лакосамидом, было головокружение.

Частота встречаемости нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения нагрузочной дозы.

Согласно результатам анализа данных из клинического исследования не меньшей эффективности, в котором сравнивалась монотерапия лакосамидом с таковой карбамазепином с контролируемым высвобождением (CR), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) в ответ на лакосамид были головная боль и головокружение. Частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 10,6 % у пациентов, получавших лакосамид, и 15,6 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

Профиль безопасности лакосамида, зарегистрированный в исследовании с участием пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТКП), соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в объединенных плацебо-контролируемых клинических исследованиях при парциальных припадках. Дополнительными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с ПГТКП, были миоклоническая эпилепсия (2,5 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо) и атаксия (3,3 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прекращению терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальное мышление. Частота случаев отмены препарата из-за нежелательных реакций составила 9,1 % в группе лечения лакосамидом и 4,1 % в группе лечения плацебо.

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. Применяются три лекарственные формы: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 100, 150 и 200 мг, раствор для инфузий 10 мг/мл и раствор для приема внутрь 15 мг/мл. Была продемонстрирована биоэквивалентность между таблетками, применяемыми в клинических исследованиях, и 30 или 60-минутной инфузией для перорального введения. Если инфузию проводить в течение 15 минут, среднее значение Cmax получается на 20 % выше, и биоэквивалентность не может быть показана. Также была показана биоэквивалентность между таблеткой для клинических исследований и раствором для приема внутрь, концентрация которого отличается от концентрации раствора, заявленного для продажи (10 мг/мл). Таблетка, предназначенная для продажи, немного отличается от лекарственной формы, использованной в клинических исследованиях, но не изучалась in vivo. Было получено разрешение на изучение биоэквивалентности между формой таблеток для продажи и препаратом для клинических исследований, поскольку препарат может быть отнесен к классу BCS I и обладает сходным и быстрым растворением при различных значениях pH in vitro, препарат обладает высокой проницаемостью, по-видимому, незначительно вовлекает кишечный транспортер, а вспомогательные вещества в препарате едва ли будут оказывать влияние на транспортные белки. Для исследования биоэквивалентности растворов для приема внутрь в различных концентрациях также был проведена процедура биовэйвера. Поскольку препарат содержится в растворе, а раствор не содержит какого-либо вспомогательного вещества, которое оказывает влияние на всасывание препарата, была одобрена процедура биовэйвера.

Лакосамид обладает низкой способностью к связыванию с белками и объемом распределения 40-60 л.

Период полувыведения составляет 11-16 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). Лакосамид имеет 1-компартментную кинетику, и она пропорциональна дозе и времени в терапевтическом диапазоне. Лакосамид частично (30 %) выводится почками и частично путем метаболизма. Внепочечная элиминация полностью не изучена. В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809. (Данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Таким образом, либо роль этого пути метаболизма довольно мал, либо в образование SPM12809 играет роль другой фермент. Заявитель попытался идентифицировать остальные пути метаболизма и ферменты, выполняющие роль катализаторов, но, несмотря на довольно обширные исследования, дополнительной информации получено не было. Идентификация связанных с дозой соединений в плазме крови является погранично допустимым. Был изучен только объединенный образец плазмы крови из всех временных точек полной кривой отбора образцов. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Фармакокинетика SPM12809 была изучена в нескольких исследованиях. Экспозиция SPM12809, как правило, составляет 15 % от экспозиции лакосамида.

Программа разработки препарата Вимпат III фазы включает 6 завершенных и 3 продолжающихся исследования II/III фазы для дополнительного лечения пациентов с парциальными припадками (с использованием лекарственной формы для приема внутрь [таблетки/капсулы]). В общей сложности 1338 взрослых пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее получали Вимпат для приема внутрь в дозе от 100 до 800 мг/сут в качестве дополнительной терапии. В дополнение к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, был разработан раствор Вимпат для парентерального введения (10 мг/мл) в натрия хлориде для внутривенной инфузии. Для применения у пациентов, испытывающих трудности с глотанием таблеток, был разработан ароматизированный сироп с концентрацией препарата Вимпат 10 мг/мл или 15 мг/мл.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата PT-LCS, как и оригинального препарата Вимпат®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения лакосамида).

Побочные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, перечислены ниже по категориям частоты. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000- <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

В каждой частотной группе нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5‑1. Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях.

| **Класс системы органов** | **Нежелательная реакция и частота** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Частота неизвестна: агранулоцитоз1 |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Нечасто: лекарственная гиперчувствительность1  Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)1,2 |
| Нарушения психики | Часто: депрессия, спутанность сознания, бессонница1  Нечасто: агрессия, ажитация1, эйфория1, психотическое расстройство1, попытка суицида1, суицидальное мышление1, галлюцинация1 |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто: головокружение, головная боль  Часто: миоклонические судороги3, атаксия, нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитивное расстройство, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезия  Нечасто: обморок2, нарушение координации, дискинезия  Частота неизвестна: припадки |
| Нарушения со стороны органов зрения | Очень часто: диплопия  Часто: нечеткость зрения |
| Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения | Часто: вертиго, звон в ушах |
| Нарушения со стороны сердца | Нечасто: атриовентрикулярная блокада1,2, брадикардия1,2, фибрилляция предсердий1,2, трепетание предсердий1,2  Частота неизвестна: желудочковая тахиаритмия1 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто: тошнота  Часто: рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто: отклонения показателей функциональных проб печени2, повышение уровня ферментов печени  (> 2x ВГН)1 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто: зуд, сыпь1  Нечасто: ангионевротический отек1, крапивница1  Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз1 |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Часто: мышечные спазмы |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Часто: нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, чувство опьянения |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Часто: падение, порез на коже, ушиб |
| **Примечание:**  1 Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на этапе пострегистрационного применения  2 См. Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций  3 Зарегистрировано в исследованиях ПГТКП. | |

*Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций*

Применение лакосамида сопровождается удлинением интервала PR в зависимости от дозы. Могут возникать нежелательные реакции, связанные с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная блокада, обморок, брадикардия). В дополнительных клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией частота сообщений об АВ-блокаде первой степени является редкостью и составляет 0,7 %, 0 %, 0,5 % и 0 % для лакосамида в дозе 200 мг, 400 мг, 600 мг или плацебо, соответственно. В этих исследованиях не было выявлено случаев АВ-блокады второй или более высокой степени. Однако в периоде пострегистрационного применения сообщалось о случаях АВ-блокады второй и третьей степени, связанных с лечением лакосамидом. В клиническом исследовании монотерапии, сравнивающем лакосамид с карбамазепином CR, степень увеличения интервала PR между лакосамидом и карбамазепином была сопоставима. Частота обмороков, зарегистрированная в клинических исследованиях объединенной дополнительной терапии, является редкостью и не различалась между пациентами с эпилепсией, получавшими лакосамид (n=944) (0,1 %), и пациентами с эпилепсией, получавшими плацебо (n=364) (0,3 %). В клиническом исследовании монотерапии, сравнивающем лакосамид с карбамазепином CR, обморок был зарегистрирован у 7/444 (1,6 %) пациентов в группе лечения лакосамидом и у 1/442 (0,2 %) пациентов в группе карбамазепина CR.

В краткосрочных клинических исследованиях не сообщалось о фибрилляции или трепетании предсердий; однако оба явления были зарегистрированы в открытых исследованиях эпилепсии и в пострегистрационном периоде.

Данные о случаях прекращении участия здоровых добровольцев в КИ по причине НЯ в открытых литературных источниках представлены выше в разделе Клиническая эффективность и безопасность.

Одна таблетка исследуемого препарата PT-LCS (Т) или одна таблетка референтного препарата Вимпат® (R), содержащая 200 мг лакосамида, будет назначена каждому добровольцу однократно в каждом из двух периодов в последовательности, согласно схеме рандомизации – TR или RT. Интервал между каждым из приемов составит 7 дней. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности лакосамида и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев женского и мужского пола.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с лакосамидом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## Инструкции для исследователя

### Показания к применению

* В качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией;
* В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

### Противопоказания

* Повышенная чувствительность к лакосамиду
* AV-блокада II или III степени
* Возраст до 16 лет.

**С осторожностью:**

*Головокружение*

Лечение лакосамидом может сопровождаться головокружением, потенциально приводящим к травмам и падениям. В связи с этим пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не испытают на себе потенциальные эффекты лакосамида.

*Сердечный ритм и проводимость*

В клинических исследованиях лакосамида описано увеличение интервала PR.

В постмаркетинговой практике наблюдалась AV-блокада II или более высокой степени. В плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у пациентов с эпилепсией не были отмечены фибрилляция или трепетание предсердий, однако оба явления были отмечены в открытых исследованиях по эпилепсии, а также в постмаркетинговой практике.

Необходимо проинформировать пациента о симптомах AV-блокады II степени и выше (редкий или нерегулярный пульс, чувство легкого головокружения и потеря сознания), а также о симптомах фибрилляции и трепетания предсердий (ощущение сердцебиения, частый или нерегулярный пульс, одышка). В случае их появления необходимо обратиться к врачу. Рекомендуется периодический контроль ЭКГ.

*Суицидальные мысли и поведение*

У пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований противоэпилептических средств свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения риска неясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидальных мыслей и поведения, а также рассматривать вопрос о соответствующем лечении. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами, должны быть предупреждены о существующем риске и необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения.

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

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Категория действия на плод по FDA — C.

*Общий риск, связанный с эпилепсией и применением противоэпилептических средств*

В отношении всех противоэпилептических средств было показано, что частота врожденных пороков развития у детей женщин с эпилепсией, получающих такую терапию, в 2–3 раза выше по сравнению с общей популяцией (в последнем случае этот показатель составляет 3%). У пациентов, получающих лечение, было отмечено увеличение частоты врожденных пороков развития у детей на фоне политерапии, однако степень влияния лечения и/или заболевания на увеличение этого риска до настоящего времени неизвестна.

Кроме того, эффективное противоэпилептическое лечение прекращать не следует, поскольку ухудшение течения заболевания оказывает отрицательное влияние на мать и плод.

*Риск, связанный с применением лакосамида*

Клинических данных о применении лакосамида у беременных женщин нет. В исследованиях на животных не были зарегистрированы тератогенные эффекты, однако при применении доз, токсичных для материнского организма, была отмечена эмбриотоксичность у кроликов и крыс. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лакосамид не следует применять во время беременности за исключением тех случаев, когда польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода. Если женщина планирует беременность, то необходимо тщательно взвесить целесообразность применения лакосамида. Для осуществления мониторинга последствий применения лакосамида у беременных женщин врачам рекомендуется регистрировать данных пациентов в Европейском и международном регистре по противоэпилептическим препаратам и беременности.

Данные об экскреции лакосамида с грудным молоком человека отсутствуют. В исследованиях на животных отмечена экскреция лакосамида с молоком. Во время лечения лакосамидом следует прекратить кормление грудью.

**Период лактации**

Лакосамид экскретируется с грудным молоком. Невозможно исключить риски для новорожденных и младенцев. Во время лечения лакосамидом рекомендуется прекратить кормление грудью.

**Фертильность**

Нe было отмечено никаких нежелательных реакций со стороны фертильности или репродуктивности у крыс обоих полов в дозах, создающих концентрацию в плазме (AUC) приблизительно в 2 раза выше AUC в плазме человека при применении МРДЧ.

### Способ применения и дозы

Внутрь. Суточную дозу делят на 2 приема – обычно утром и вечером, вне зависимости от приема пищи.

*Подростки и дети с массой тела 50 кг и более, а также взрослые*

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы для подростков и детей с массой тела 50 кг и более, а также для взрослых.

Таблица 5‑2. Рекомендуемые дозы для подростков и детей с массой тела 50 кг и более, а также для взрослых.

|  | **Монотерапия** | **Дополнительная терапия** |
| --- | --- | --- |
| Начальная доза  Разовая насыщающая доза (если применимо) | 100 мг/сут или 200 мг/сут | 100 мг/сут |
| 200 мг | 200 мг |
| Титрование (поэтапное  увеличение дозы) | 50 мг два раза в день  (100 мг/сут) с интервалами  в неделю | 50 мг два раза в день  (100 мг/сут) с интервалами в неделю |
| Максимальная  рекомендуемая доза | до 600 мг/сут | до 400 мг/сут |

*Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступов)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении 1-ой недели.

Лечение лакосамидом может быть также начато с дозы 100 мг два раза в день на основании оценки врача необходимого снижения судорожной активности по сравнению с риском побочных эффектов.

В зависимости от ответа и переносимости, поддерживающая доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 600 мг/сут (по 300 мг два раза в день).

Если при достижении дозировки свыше 400 мг/сут у пациента сохраняется необходимость в приеме дополнительных противоэпилептических препаратов, необходимо следовать режиму дозирования, предусмотренному для дополнительной терапии (см. ниже).

*Дополнительная терапия (при лечении парциальных судорожных или первично- генерализованных тонико-клонических приступов)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг два раза в день, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 100 мг два раза в день по истечении i-ой недели.

В зависимости от ответа и переносимости, доза может быть увеличена на 100 мг/сут (по 50 мг два раза в день) с интервалами в неделю, вплоть до максимальной суточной поддерживающей рекомендуемой дозы 400 мг/сут (200 мг два раза в день).

*Начало лечения лакосамидом с насыщающей дозы (начальная монотерапия или переход на монотерапию при лечении парциальных судорожных пpиcmynoв или дополнительная терапия при лечении первично-генерализованных тонико-клонических судорог)*

Лечение лакосамидом, как монотерапия так и дополнительная терапия, может быть, также, начато с расовой насыщающей дозы 200 мг, с последующим назначением 100 мг два раза в ден ь (200 мг/сут) поддерживающего режима дозирования спустя приблизительно 12 час после применения насыщающей дозы. Последующая корректировка дозы должна проводиться в соответствии с индивидуальным ответом и переносимостью, как описано выше. Насыщающая доза может применяться у пациентов в ситуациях, когда врач определяет, что быстрое достижение равновесной концентрации в плазме и терапевтический эффект могут быть обеспечены. Это должно применяться под медицинским контролем, учитывая повышенную вероятность развития тяжелой сердечной аритмии и увеличение числа нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы. Назначение насыщающей дозы не изучалось при острых состояниях, таких как эпилептический статус.

*Прекращение терапии*

В соответствии с текущей клинической практикой, в случае если лакосамид должен быть отменен, отмену рекомендуется проводить постепенно, снижая дозу на 200 мг в неделю.

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

**Пропуск дозы**

При пропуске дозы пациент должен быть проинструктирован о том, что пропущенную дозу следует принять как можно скорее, и затем со следующей дозы лакосамида возобновить обычный режим дозирования. Если пациент заметил опоздание не раньше, чем за 6 часов до приема следующей дозы, ему следует принять следующую дозу лакосамида согласно схеме приема. Двойную дозу принимать не следует.

**Отдельные группы пациентов**

***Применение у детей***

Врач должен назначить наиболее подходящую лекарственную форму и дозировку в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы.

***Пожилые пациенты (65 лет и старше)***

Пожилых людям снижение дозы не требуется. У пожилых людей необходимо учитывать возможность возрастного снижения почечного клиренса и, как следствие, повышения концентрации лакосамида в плазме крови. Данные о применении лакосамида у пожилых пациентов с эпилепсией, особенно в дозировке более 400 мг/сут, ограничены.

***Нарушение функции почек***

Взрослым пациентам и детям с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Детям с массой тела 50 кг и более, а также взрослым пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) должно проводиться с осторожностью. У детей с массой тела 50 кг и более и взрослых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин) и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности рекомендованная максимальная доза составляет 250 мг/сут. У этих пациентов титрование дозы должно проводиться с осторожностью. Если показано назначение насыщающей дозы, начальная доза составляет 100 мг с последующим назначением 50 мг два раза в день в течение первой недели. У детей с массой тела менее 50 кг и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤30 мл/мин) или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуется снижение максимальной дозы на 25 %.

Всем пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется дополнительно назначить до 50 % разовой дозы сразу после окончания процедуры. Лечение пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности следует проводить с осторожностью, так как клинический опыт применения препарата у таких пациентов небольшой, и возможно накопление метаболита с неуточненной фармакологической активностью.

***Нарушение функции печени***

У взрослых пациентов и детей с массой тела 50 кг и более с легким и умеренным нарушением функции печени максимальная доза составляет 300 мг/сут.

Титровать дозу таким пациентам следует с осторожностью, учитывая, что нарушению функции печени часто сопутствует нарушение функции почек. Подросткам и взрослым с массой тела 50 кг и более возможно назначение насыщающей дозы 200 мг, но дальнейшее титрование дозы (> 200 мг/сут) рекомендуется проводить с осторожностью. На основании данных взрослых пациентов, у подростков и детей с легким и умеренным нарушением функции печени с массой тела менее 50 кг необходимо снижение максимальной дозы на 25 %.

Фармакокинетика лакосамида у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Лакосамид следует назначать взрослым пациентам, а также подросткам и детям с тяжелой печеночной недостаточностью только тогда, когда ожидаемая терапевтическая польза препарата превышает вероятные риски при его приеме. Может потребоваться корректировка дозы с учетом активности заболевания и появления потенциальных побочных эффектов у пациента.

***Дети (cmaршe 4 лет) и подростки с массой тела мeнee 50 кг***

Доза определяется на основании массы тела. Поэтому рекомендуется начинать лечение с раствора для приема внутрь, а затем переходить на таблетки (по желанию). Монотерапия (при лечении парциальных судорожных приступах). Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/кг/сут, которая должна быть увеличена до начальной терапевтической дозы 4 мг/кг/сут по истечении первой недели. В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. V детей с массой тела менее 40 кг максимальная рекомендованная доза составляет 12 мг/кг/сут. У детей с массой тела от 40 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы при проведении монотерапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

Таблица 5‑3. Рекомендуемые дозы при проведении монотерапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

|  |  |
| --- | --- |
| Начальная доза  Разовая насыщающая доза | 2 мг/кг/сут |
| Не рекомендуется |
| Титрование (поэтапное повышение дозы) | 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю |
| Максимальная рекомендуемая доза у  пациентов с массой тела менее 40 кг | до 12 мг/кг/сут |
| Максимальная рекомендуемая доза у  пациентов с массой тела от 40 кг до менее 50 кг | до 10 мг/кг/сут |

*Дополнительиая терапия (при лечении парциальных судорожных или первично- генерализованных тонико-клонических приступов)*

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/кг/сут, с последующим увеличением до начальной терапевтической дозы 4 мг/кг/сут по истечении первой недели.

В зависимости от ответа и переносимости лечения, поддерживающая доза может быть увеличена еще на 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю. Дозу следует повышать постепенно до получения оптимального ответа. У детей с массой тела менее 20 кг вследствие более высокого клиренса по сравнению со взрослыми пациентами, максимальная рекомендованная доза составляет до 1 2 м г/кг/сут. У детей с массой тела от 20 кг до менее 30 кг, максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг/кг/сут, а у детей с массой тела от 30 кг до менее 50 кг максимальная рекомендованная доза составляет 8 мг/кг/сут, хотя в открытых исследованиях доза в пределах 1 2 мг/кг/сут была назначена только небольшому числу детей.

В следующей таблице приведены рекомендуемые дозы при проведении дополнительной терапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

Таблица 5‑4. Рекомендуемые дозы при проведении дополнительной терапии у детей и подростков с массой тела менее 50 кг.

|  |  |
| --- | --- |
| Начальная доза  Разовая насыщающая доза | 2 мг/кг/сут |
| Не рекомендуется |
| Титрование (поэтапное повышение дозы) | 2 мг/кг/сут с интервалами в неделю |
| Максимальная рекомендуемая доза у  пациентов с массой тела менее 20 кг | до 12 мг/кг/сут |
| Максимальная рекомендуемая доза у  пациентов с массой тела от 20 кг до менее 30 кг | до 10 мг/кг/сут |
| Максимальная рекомендуемая доза у  пациентов с массой тела от 30 *кг* до менее 50 кг | до 8 мг/кг/сут |

***Насыщающая доза***

Назначение насыщающей дозы у детей не изучали. Применение насыщающей дозы не рекомендуется у подростков и детей с массой тела менее 50 кг.

***Применение у детей в возрасте до 4 лет***

Безопасность и эффективность лакосамида у детей в возрасте до 4 лет не изучали. Данные отсутствуют.

### Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

На основании анализа объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований в качестве дополнительной терапии у 1308 пациентов с парциальными припадкам в общей сложности 61,9 % пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 35,2 % пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо, имели как минимум одну нежелательную реакцию. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при лечении лакосамидом были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкой или умеренной интенсивности. Некоторые из них были связаны с дозой, и их можно было бы ослабить путем снижения дозы. Частота встречаемости и степень тяжести нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в динамике, как правило, снижались.

Во всех этих контролируемых клинических исследованиях частота отмены препарата из-за развития нежелательных реакций составила 12,2 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 1,6 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии лакосамидом, было головокружение.

Частота встречаемости нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как головокружение, может быть выше после применения нагрузочной дозы.

Согласно результатам анализа данных из клинического исследования не меньшей эффективности, в котором сравнивалась монотерапия лакосамидом с таковой карбамазепином с контролируемым высвобождением (CR), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) в ответ на лакосамид были головная боль и головокружение. Частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 10,6 % у пациентов, получавших лакосамид, и 15,6 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

Профиль безопасности лакосамида, зарегистрированный в исследовании с участием пациентов в возрасте 4 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками (ПГТКП), соответствовал профилю безопасности, зарегистрированному в объединенных плацебо-контролируемых клинических исследованиях при парциальных припадках. Дополнительными нежелательными реакциями, зарегистрированными у пациентов с ПГТКП, были миоклоническая эпилепсия (2,5 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо) и атаксия (3,3 % в группе лечения лакосамидом и 0 % в группе лечения плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями были головокружение и сонливость. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приводившими к прекращению терапии лакосамидом, были головокружение и суицидальное мышление. Частота случаев отмены препарата из-за нежелательных реакций составила 9,1 % в группе лечения лакосамидом и 4,1 % в группе лечения плацебо.

Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических исследований, приведены в таблице ниже и разделены на группы по частоте. По частоте реакции классифицируются следующим образом: очень частые (≥ 1/10); частые (≥ 1/100 – < 1/10); нечастые (≥ 1/1 000 – < 1/100); редкие (≥ 1/10 000 – < 1/1 000); очень редкие (< 1/10 000) и с неизвестной частотой (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 5‑5. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях.

| **Класс системы органов** | **Нежелательная реакция и частота** |
| --- | --- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Частота неизвестна: агранулоцитоз1 |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Нечасто: лекарственная гиперчувствительность1  Частота неизвестна: лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)1,2 |
| Нарушения психики | Часто: депрессия, спутанность сознания, бессонница1  Нечасто: агрессия, ажитация1, эйфория1, психотическое расстройство1, попытка суицида1, суицидальное мышление1, галлюцинация1 |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто: головокружение, головная боль  Часто: миоклонические судороги3, атаксия, нарушение равновесия, нарушение памяти, когнитивное расстройство, сонливость, тремор, нистагм, гипестезия, дизартрия, нарушение внимания, парестезия  Нечасто: обморок2, нарушение координации, дискинезия  Частота неизвестна: припадки |
| Нарушения со стороны органов зрения | Очень часто: диплопия  Часто: нечеткость зрения |
| Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения | Часто: вертиго, звон в ушах |
| Нарушения со стороны сердца | Нечасто: атриовентрикулярная блокада1,2, брадикардия1,2, фибрилляция предсердий1,2, трепетание предсердий1,2  Частота неизвестна: желудочковая тахиаритмия1 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто: тошнота  Часто: рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту, диарея |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто: отклонения показателей функциональных проб печени2, повышение уровня ферментов печени  (> 2x ВГН)1 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто: зуд, сыпь1  Нечасто: ангионевротический отек1, крапивница1  Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз1 |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Часто: мышечные спазмы |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Часто: нарушение походки, астения, утомляемость, раздражительность, чувство опьянения |
| Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций | Часто: падение, порез на коже, ушиб |
| **Примечание:**  1 Нежелательные реакции, наблюдавшиеся на этапе пострегистрационного применения  2 См. Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций  3 Зарегистрировано в исследованиях ПГТКП. | |

**Описание отдельных нежелательных реакций**

Применение лакосамида сопровождается удлинением интервала PR в зависимости от дозы. Могут возникать нежелательные реакции, связанные с удлинением интервала PR (например, атриовентрикулярная блокада, обморок, брадикардия). В дополнительных клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией частота сообщений об АВ-блокаде первой степени является редкостью и составляет 0,7 %, 0 %, 0,5 % и 0 % для лакосамида в дозе 200 мг, 400 мг, 600 мг или плацебо, соответственно. В этих исследованиях не было выявлено случаев АВ-блокады второй или более высокой степени. Однако в периоде пострегистрационного применения сообщалось о случаях АВ-блокады второй и третьей степени, связанных с лечением лакосамидом. В клиническом исследовании монотерапии, сравнивающем лакосамид с карбамазепином CR, степень увеличения интервала PR между лакосамидом и карбамазепином была сопоставима. Частота обмороков, зарегистрированная в клинических исследованиях объединенной дополнительной терапии, является редкостью и не различалась между пациентами с эпилепсией, получавшими лакосамид (n=944) (0,1 %), и пациентами с эпилепсией, получавшими плацебо (n=364) (0,3 %). В клиническом исследовании монотерапии, сравнивающем лакосамид с карбамазепином CR, обморок был зарегистрирован у 7/444 (1,6 %) пациентов в группе лечения лакосамидом и у 1/442 (0,2 %) пациентов в группе карбамазепина CR. В краткосрочных клинических исследованиях не сообщалось о фибрилляции или трепетании предсердий; однако оба явления были зарегистрированы в открытых исследованиях эпилепсии и в пострегистрационном периоде.

***Изменения лабораторных показателей***

Отклонения показателей функциональных проб печени наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях лакосамида у взрослых пациентов с парциальными припадками, которые одновременно принимали от 1 до 3 противоэпилептических препаратов. Повышение уровня АЛТ до ≥ 3 х ВГН было отмечено у 0,7 % (7/935) пациентов, получавших Вимпат, и у 0 % (0/356) пациентов, получавших плацебо.

***Полиорганные реакции гиперчувствительности***

У пациентов, получавших некоторые противоэпилептические лекарственные препараты, были зарегистрированы реакции полиорганной гиперчувствительности (также известные как лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, DRESS). Эти реакции различаются по степени выраженности, но, как правило, проявляются лихорадкой и сыпью и могут быть связаны с поражением различных систем органов. При подозрении на полиорганную реакцию гиперчувствительности применение лакосамида следует прекратить.

### Передозировка

**Симптомы**

*Данные клинических исследований*

Профиль нежелательных реакций у пациентов, принимавших сверхтерапевтические дозы, не отличался от профиля нежелательных реакций, у пациентов, принимавших рекомендованные дозы.

После приема лакосамида в дозе 1200 мг/сут наблюдалась клиническая симптоматика со стороны ЦНС и ЖКТ (головокружение и тошнота), которая исчезала после снижения дозы.

Наивысшая заявленная передозировка лакосамида составила 12000 мг (приняты вместе с токсическими дозами других противоэпилептических средств). Вначале возникла AV-блокада, пациент впал в коматозное состояние, а затем полностью восстановился без необратимых последствий.

*Данные постмаркетингового применения*

В результате острой передозировки после приема лакосамида в дозах от 1000 до 12000 мг были отмечены судороги (генерализованные тонико-клонические судороги, эпилептический статус) и нарушения проводимости сердца.

Фатальная блокада сердца наблюдалась при острой передозировке после приема 7000 мг лакосамида у пациента, имевшего кардиоваскулярные факторы риска.

**Терапия**

Антидота лакосамида не существует. Лечение передозировки — симптоматическое. При необходимости возможно использование гемодиализа.

### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лакосамид следует применять осторожно в сочетании с ЛС, вызывающими удлинение интервала PR (например карбамазепин, ламотриджин, прегабалин) и антиаритмическими средствами I класса. Однако в подгрупповом анализе клинических исследований не было отмечено дополнительное удлинение интервала PR у больных, которые получали лакосамид в комбинации с карбамазеиином или ламотриджином.

*Данные in vitro*

Результаты исследований свидетельствуют о низкой вероятности взаимодействия лакосамида с другими ЛС.

Исследования метаболизма in vitro показывают, что лакосамид не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2В6 и CYP2С9. В концентрациях, которые наблюдались в крови во время клинических исследований, лакосамид не ингибировал изоферменты CYP1A1, CYP1А2, CYP2А6, CYP2В6, CYP2С8, CYP2С9, CYP2D6 и CYP2Е1. Исследования in vitro свидетельствуют, что лакосамид не транспортируется Р-gp в кишечнике. Данные in vitro показывают, что изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-дезметилметаболита.

*Данные in vivo*

Клинические данные свидетельствуют, что лакосамид не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP2C19 и CYP3А4 до клинически значимого уровня.

Лакосамид не оказывает действие на AUC мидазолама, метаболизирующегося посредством изофермента CYP3A4, при дозировке лакосамида 200 мг 2 раза в день, но при этом Сmах мидазолама немного увеличивается (30%). Лакосамид не влияет на фармакокинетику омепразола, метаболизирующегося посредством изоферментов CYP2C19 и CYP3А4, при дозировке лакосамида 300 мг 2 раза в день.

Омепразол — ингибитор изофермента CYP2C19 (40 мг 4 раза в день) не увеличивал клинически значимо экспозицию лакосамида. Таким образом маловероятно, что умеренные ингибиторы изофермента CYP2C19 могут оказывать клинически значимое влияние на системную экспозицию лакосамида.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например флуконазол) и изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, ритонавир, кларитромицин), которое может привести к увеличению системной экспозиции лакосамида. Данные взаимодействия не доказаны in vivo, но возможны на основании данных in vitro.

Сильные индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин или зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут вызвать умеренное снижение системной концентрации лакосамида. В связи с этим при назначении или отмене подобных средств следует соблюдать осторожность.

*Противоэпилептические средства*

В исследованиях по взаимодействию лакосамид не оказывал существенное влияние на концентрацию карбамазепина и вальпроевой кислоты в плазме крови. Карбамазепин и вальпроевая кислота не оказывали влияния на концентрацию лакосамида в плазме.

Фармакокинетический анализ популяции показал, что сопутствующая терапия противоэпилептическими средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал в различных дозах), снижала общую системную экспозицию лакосамида на 25%.

*Пероральные контрацептивы*

Не выявлено признаков значимого взаимодействия между лакосамидом и пероральными контрацептивами: этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Лакосамид не оказывал влияние на концентрацию прогестерона.

*Прочие взаимодействия*

Лакосамид не влияет на фармакокинетику дигоксина. Клинически значимое взаимодействие лакосамида и метформина не выявлено.

Данных о взаимодействии лакосамида с алкоголем нет.

Степень связывания лакосамида с белками плазмы крови составляет менее 15%. В связи с этим клинически значимое взаимодействие с другими ЛС, связывающимися с белками плазмы, маловероятно.

При одновременном применении с варфарином лакосамид не оказывает клинически значимое влияние на фармакодинамику и фармакокинетику варфарина.

**Дети**

Профиль безопасности лакосамида в плацебо-контролируемых (255 пациентов в возрасте от 1 месяца до менее чем 4 лет и 343 пациента в возрасте от 4 лет до < 17 лет) и открытых клинических исследованиях (847 пациентов в возрасте от 1 месяца до < 18 лет) применение в качестве дополнительной терапии у детей с парциальными припадками соответствовало профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых. Поскольку данные, имеющиеся у детей младше 2 лет, ограничены, лакосамид не показан к применению в этом возрастном диапазоне.

Дополнительными нежелательными реакциями, наблюдавшимися у детей, были пиретическая реакция, назофарингит, фарингит, снижение аппетита, нарушения поведения и вялость. Сонливость у детей отмечалась чаще (≥ 1/10), чем у взрослых (от ≥ 1/100 до < 1/10).

**Пациенты пожилого возраста**

В исследовании монотерапии, сравнивающем лакосамид с карбамазепином CR, типы нежелательных реакций, связанных с лакосамидом, у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), по-видимому, аналогичны наблюдаемым у пациентов в возрасте до 65 лет. Однако сообщалось о более высокой частоте (разница ≥ 5 %) падений, диареи и тремора у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами. Наиболее частой нежелательной реакцией со стороны сердца, зарегистрированной у пациентов пожилого возраста, по сравнению с более молодой взрослой популяцией, была АВ-блокада первой степени. Это было зарегистрировано при применении лакосамида в 4,8 % (3/62) случаев у пациентов пожилого возраста по сравнению с 1,6 % (6/382) молодых взрослых пациентов. Частота случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений, наблюдавшихся при применении лакосамида, составила 21,0 % (13/62) у пожилых пациентов по сравнению с 9,2 % (35/382) у молодых взрослых пациентов. Эти различия между пожилыми и молодыми взрослыми пациентами были аналогичны тем, которые наблюдались в группе активного препарата сравнения.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Сообщение о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза-риск» применения лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях посредством национальной системы сообщений, описанной в Приложении V.

### Особые указания

*Головокружение*

Лечение лакосамидом может сопровождаться головокружением, потенциально приводящим к травмам и падениям. В связи с этим пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не испытают на себе потенциальные эффекты лакосамида.

*Сердечный ритм и проводимость*

В клинических исследованиях лакосамида описано увеличение интервала PR.

В постмаркетинговой практике наблюдалась AV-блокада II или более высокой степени. В плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида у пациентов с эпилепсией не были отмечены фибрилляция или трепетание предсердий, однако оба явления были отмечены в открытых исследованиях по эпилепсии, а также в постмаркетинговой практике.

Необходимо проинформировать пациента о симптомах AV-блокады II степени и выше (редкий или нерегулярный пульс, чувство легкого головокружения и потеря сознания), а также о симптомах фибрилляции и трепетания предсердий (ощущение сердцебиения, частый или нерегулярный пульс, одышка). В случае их появления необходимо обратиться к врачу. Рекомендуется периодический контроль ЭКГ.

*Суицидальные мысли и поведение*

У пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям, были отмечены суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований противоэпилептических средств свидетельствует о небольшом увеличении риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм повышения риска неясен, существующие данные не позволяют отрицать существование такого риска при приеме лакосамида. Таким образом, у пациентов следует проводить мониторинг признаков суицидальных мыслей и поведения, а также рассматривать вопрос о соответствующем лечении. Пациенты и лица, ухаживающие за пациентами, должны быть предупреждены о существующем риске и необходимости консультации у специалиста в случае появления суицидального поведения.

### Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия, которая определяется повторением спонтанных/неспровоцированных припадков, то есть припадков, не спровоцированных системными, метаболическими или токсическими нарушениями, представляет собой обширный набор разнообразных клинических ситуаций, которые различаются возрастом начала, типом припадков, этиологическим фоном, возникающими нарушениями, прогнозом и ответом на лечение. Согласно оценкам, более 50 миллионов взрослых и детей во всем мире страдают эпилепсией. Два самых высоких пика заболеваемости приходится на детей и пожилых людей (старше 65 лет). Оценки распространенности эпилепсии в общей популяции варьируют от 4 до 8 на 10000 человек. Классификация эпилептических припадков основана на клинических проявлениях. Выделяют 3 основных типа: генерализованный, парциальный (который может стать вторично генерализованным) и неклассифицированный. Парциальные эпилептические припадки, связанные с локальным поражением головного мозга, являются наиболее частыми и составляют примерно 60 % случаев. Генерализованные припадки составляют примерно 30 % случаев. В остальных 10 % случаев классификация является неопределенной.

Лакосамид был синтезирован как член семейства функционализированных аминокислот, в частности аналогов эндогенной аминокислоты и модулятора NMDA-рецепторов D-серина. Механизм действия лакосамида пока полностью не изучен. Однако предполагается двойной механизм действия: он избирательно усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов (VGSC) и взаимодействует с белком-медиатором ответа на коллапсин-2 (CRMP-2), который главным образом экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и участвует в дифференцировке нейронов и росте аксонов. В России лакосамид зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2009 г.

Одним из ключевых подходов к лечению эпилепсии является достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.); обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов; сохранение оптимального качества жизни..

Для изучения лакосамида было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства лакосамида.

При доклиническом изучении препарата лакосамид было выяснено, что лакосамид в целом хорошо переносится животными. Лакосамид не обладает генотоксическими свойствами.

Эффективность лакосамида в качестве дополнительной терапии в рекомендуемых дозах (200, 400 мг/сут) была доказана в 3 мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с 12-недельным поддерживающим периодом. Эффективность в дозе 600 мг/сут также была показана в ходе контролируемых дополнительных терапевтических исследований, и хотя она была сопоставимой с наблюдавшейся при дозе 400 мг/сут, переносимость данной дозы (600 мг/сут) была хуже по причине побочных эффектов со стороны ЦНС и ЖКТ. Поэтому использование дозы 600 мг/сут не рекомендуется. Максимальная рекомендованная доза составляет 400 мг/сут. Эти исследования с участием 1308 пациентов, имеющих данные из анамнеза о развитии парциальных припадков на протяжении среднего периода 23 года, были проведены для оценки эффективности и безопасности лакосамида при сопутствующем назначении 1–3 противоэпилептических ЛС у пациентов с неконтролируемыми парциальными припадками с или без вторичной генерализации. Общая доля пациентов с 50% снижением частоты припадков в группах плацебо, лакосамида в дозе 200 мг/сут и лакосамида в дозе 400 мг/сут составила 23, 34 и 40% соответственно.

В настоящее время имеется недостаточное количество данных по возможности отмены сопутствующих противоэпилептических средств для использования монотерапии лакосамидом.

Фармакокинетика и безопасность разовой насыщающей дозы инфузионного лакосамида определялась в многоцентровом открытом исследовании безопасности и переносимости быстрого начала терапии лакосамидом с использованием разовой в/в насыщающей дозы (200 мг) и с последующим пероральным приемом 2 раза в сутки (в дозировке, эквивалентной в/в дозе) в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов от 16 до 60 лет с парциальными приступами.

Программа разработки препарата Вимпат III фазы включает 6 завершенных и 3 продолжающихся исследования II/III фазы для дополнительного лечения пациентов с парциальными припадками (с использованием лекарственной формы для приема внутрь [таблетки/капсулы]).

Лакосамид - это модифицированная аминокислота с быстрым и полным всасыванием. Биодоступность после перорального применения приближается к 100 %. После приема внутрь концентрация неизмененного лакосамида в плазме крови быстро возрастает и достигает Cmax примерно через 0,5-4 часа после применения. Лакосамид обладает низкой способностью к связыванию с белками и объемом распределения, Vd составляет приблизительно 0,6 л/кг. Связывание лакосамида с белками плазмы крови составляет не менее 15 %. Период полувыведения составляет около 13 часов, а клиренс - около 3 л/ч. Межиндивидуальная вариабельность невелика (около 20 %). 95 % от дозы лакосамида выводится из системного кровотока в основном путем почечной экскреции и биотрансформации.. Метаболизм лакосамида полностью не изучен. Основными соединениями, выводимыми с мочой, являются неизмененный лакосамид (примерно 40 % от дозы) и его О-десметильный метаболит менее (менее 30 %). Данные *in vitro* показали, что CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 способны катализировать образование О-десметильного метаболита, однако основной изофермент, участвующий в этом процессе, не был подтвержден *in vivo.*

В исследовании баланса масс 19-40 % от дозы было обнаружено в моче в виде неактивного метаболита SPM12809 (данный метаболит взаимодействует с другим метаболитом, поэтому цифра неточная). Однако считается, что образование метаболита катализируется CYP2C19, но отсутствие или ингибирование CYP2C19 приводило к снижению клиренса после приема внутрь лишь на 7-17 %. Грубая оценка показала, что на долю лакосамида приходится 60-100 % радиоактивности в плазме крови. SPM12809 был единственным метаболитом, обнаруженным в плазме крови. Лакосамид имеет один хиральный центр, и его вводят в R-форме. Исследования in vitro показали, что лакосамид может как индуцировать, так и ингибировать CYP3A4.

В общей сложности 1338 взрослых пациентов с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без нее получали Вимпат для приема внутрь в дозе от 100 до 800 мг/сут в качестве дополнительной терапии. В дополнение к таблеткам, покрытым пленочной оболочкой, был разработан раствор Вимпат для парентерального введения (10 мг/мл) в натрия хлориде для внутривенной инфузии. Для применения у пациентов, испытывающих трудности с глотанием таблеток, был разработан ароматизированный сироп с концентрацией препарата Вимпат 10 мг/мл или 15 мг/мл.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) при лечении лакосамидом были головокружение, головная боль, тошнота и диплопия. Как правило, они были легкой или умеренной интенсивности. Во всех этих контролируемых клинических исследованиях частота отмены препарата из-за развития нежелательных реакций составила 12,2 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения лакосамидом, и 1,6 % у пациентов, рандомизированных в группу лечения плацебо. Согласно результатам анализа данных из клинического исследования не меньшей эффективности, в котором сравнивалась монотерапия лакосамидом с таковой карбамазепином с контролируемым высвобождением (CR), наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10 %) в ответ на лакосамид были головная боль и головокружение. Частота отмены препарата из-за нежелательных реакций составляла 10,6 % у пациентов, получавших лакосамид, и 15,6 % у пациентов, получавших карбамазепин CR.

PT-LCS, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, – воспроизведенный препарат лакосамида, разработанный партнером АО «Р-Фарм» – BDR Pharmaceuticals International Pvt Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и основных вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату лакосамида Вимпат® (владелец РУ: ЮСБ Фарма С.А., Бельгия), имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата лакосамида позволит снизить цену современной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, и повысить её доступность.