

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Элитика, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элитика, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элитика, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элитика, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: леветирацетам.

Элитика, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 250 мг леветирацетама.

Элитика, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг леветирацетама.

Элитика, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 750 мг леветирацетама.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат FCF (Е 110) (см. раздел 4.4).

Элитика, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1000 мг леветирацетама.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Элитика, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки голубого цвета, продолговатой формы, с риской, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «Н», на другой «87». На поперечном разрезе - ядро белого или почти белого цвета.

Элитика, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки желтого цвета, продолговатой формы, с риской, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «Н», на другой «88». На поперечном разрезе - ядро белого или почти белого цвета.

Элитика, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки оранжевого цвета, продолговатой формы, с риской, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «Н», на другой «90». На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

Элитика, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки белого цвета, продолговатой формы, с риской, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой на одной стороне «Н», на другой «91». На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

В качестве монотерапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией.

В составе дополнительной терапии при лечении:

- парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей с 6 лет с эпилепсией;
- миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией;
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Парциальные припадки

Рекомендуемые дозы для монотерапии (у взрослых и подростков с 16 лет) и в составе дополнительной терапии совпадают и соответствуют указанным ниже.

Все показания к применению

Взрослым (18 лет и старше) и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг

Лечение следует начинать с суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). Однако по решению врача исходя из требуемого противосудорожного эффекта и потенциального побочного действия начальную дозу можно снизить до 250 мг два раза в сутки. Через две недели дозу можно повысить до 500 мг два раза в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата суточная доза может быть увеличена до максимальной – 1500 мг 2 раза в сутки. Изменение дозы на 250 мг или 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2–4 недели.

Детям с 6 лет и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг и детям в возрасте от 1 месяца

Врач должен назначать наиболее подходящую лекарственную форму, дозировку и форму выпуска, в зависимости от массы тела, возраста и дозы. Обратитесь к соответствующему разделу для корректировки дозировки в зависимости от массы тела.

Прекращение терапии

В случае необходимости отмены препарата ее рекомендуется проводить постепенно (например, для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более: следует уменьшать дозу на 500 мг 2 раза в сутки каждые 2-4 недели; для младенцев в возрасте от 6 месяцев, детей и подростков с массой тела менее 50 кг: следует снижать дозу не более чем на 10 мг/кг 2 раза в

сутки каждые 2 недели; для младенцев в возрасте до 6 месяцев: дозу следует снижать не более чем на 7 мг/кг 2 раза в сутки каждые 2 недели.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Пациенты с почечной недостаточностью» ниже).

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку леветирацетам выводится из организма почками, при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста дозу следует корректировать в зависимости от величины клиренса креатинина (КК).

Клиренс креатинина для мужчин можно рассчитать, исходя из концентрации сывороточного креатинина, по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{КК}_{\text{сыворот}} (\text{мг/дл})}$$

Клиренс креатинина для женщин можно рассчитать, умножив полученное значение на коэффициент 0,85.

Затем КК корректируется с учетом площади поверхности тела (ППТ) по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{КК (мл/мин)}}{\text{ППТ объекта (м}^2\text{)}} \times 1,73$$

Корректировка дозы для взрослых

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
Норма	≥ 80	от 500 до 1500 мг 2 раза в сутки
Легкая	50–79	от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	от 250 до 750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	от 250 до 500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе*)	–	от 500 до 1000 мг 1 раз в сутки**

* В первый день лечения рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

** После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250–500 мг.

Детям с почечной недостаточностью коррекцию дозы леветирацетама следует производить с учетом степени почечной недостаточности. Эта рекомендация основывается на исследовании с участием взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м²) может быть оценен на основании определения сывороточного креатинина (мг/дл) для подростков и детей, используя следующую формулу (формула Шварца):

$$\text{КК (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Рост (см)} \times k_s}{\text{КК}_{\text{сыворот}} (\text{мг/дл})}$$

$k_s=0,55$ для детей менее 13 лет и подростков женского пола; $k_s=0,7$ для подростков мужского пола.

Рекомендации по коррекции дозировки для детей и подростков с массой тела менее 50 кг с нарушением функции почек

Почечная недостаточность	КК (мл/мин/1,73 м ²)	Режим дозирования
		Дети старше 4 лет и подростки с массой тела менее 50 кг
Норма	≥ 80	10–30 мг/кг 2 раза в сутки
Легкая	50–79	10–20 мг/кг 2 раза в сутки
Умеренная	30–49	5–15 мг/кг 2 раза в сутки
Тяжелая	< 30	5–10 мг/кг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на диализе)	–	10–20 мг/кг 1 раз в сутки ⁽¹⁾⁽²⁾

(1) 15 мг/кг рекомендованная нагрузочная доза в первый день лечения.

(2) рекомендованная поддерживающая доза после диализа 5–10 мг/кг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с декомпенсированным нарушением функции печени и почечной недостаточностью степень снижения клиренса креатинина может не в полной мере отражать степень тяжести почечной недостаточности. В таких случаях при клиренсе креатинина < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется сокращение суточной дозы на 50 %.

Дети

Врач должен назначить наиболее подходящую форму выпуска и дозировку препарата в зависимости от необходимой дозы, массы тела и возраста пациента.

Препарат в таблетках не предназначен для применения у младенцев и детей до 6 лет. Для применения у детей предпочтителен леветирацетам в форме раствора для приема внутрь. Кроме того, имеющиеся в продаже дозировки таблеток не подходят для начального лечения детей с массой тела менее 25 кг, для пациентов, неспособных проглотить таблетку, а также для применения препарата в дозах менее 250 мг. Во всех перечисленных случаях рекомендован прием леветирацетама в форме раствора для приема внутрь.

Применение в режиме монотерапии

Безопасность и эффективность леветирацетама у детей и подростков до 16 лет в режиме монотерапии не изучались.

Данные отсутствуют.

Подростки (в возрасте 16 и 17 лет) с массой тела 50 кг или более с парциальными припадками со вторичной генерализацией или без таковой с впервые диагностированной эпилепсией

Для получения информации, касающейся всех показаний к применению, см. раздел «Взрослым (18 лет и старше) и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 6 до 23 месяцев, детей (от 2 до 11 лет) и подростков (от 12 до 17 лет) с массой тела менее 50 кг

Для применения у младенцев и детей до 6 лет предпочтителен препарат леветирацетам в форме раствора для приема внутрь.

Для применения у детей от 6 лет при необходимости приема доз менее 250 мг, доз, не кратных 250 мг, в тех случаях, когда рекомендуемую дозу невозможно принять несколькими

таблетками, а также в случае неспособности пациента проглотить таблетку следует применять препарат леветирацетам в форме раствора для приема внутрь.

Для всех показаний следует использовать минимальную эффективную дозу. Для детей или подростков с массой тела 25 кг начальная доза составляет 250 мг два раза в сутки, а максимальная доза – 750 мг два раза в сутки.

Для всех показаний к применению у детей с массой тела от 50 кг следует использовать ту же дозу, что и для взрослых.

Для всех показаний см. выше раздел «Взрослым (18 лет и старше) и подросткам (от 12 до 17 лет) с массой тела более 50 кг».

Применение в составе дополнительной терапии у младенцев в возрасте от 1 до 6 месяцев

Раствор для приема внутрь является рекомендованной лекарственной формой для применения у младенцев.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу препарата делят на два приема в одинаковой дозе.

Таблетки принимают, запивая достаточным количеством жидкости.

После приема внутрь во рту может ощущаться горький привкус леветирацетама.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к леветирацетаму или другим производным пирролидона или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Элитика следует применять с осторожностью:

- пациентам пожилого возраста (старше 65 лет);
- пациентам с заболеваниями печени в стадии декомпенсации;
- пациентам с нарушением функции почек.

Особые указания

Нарушение функции почек

Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Острое поражение почек

Применение леветирацетама очень редко сопровождалось острым поражением почек, время до возникновения которого колебалось от нескольких дней до нескольких месяцев.

Количество форменных элементов крови

Редкие случаи уменьшения количества форменных элементов крови (нейтропения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения и панцитопения) были описаны в связи с применением леветирацетама, как правило, в начале терапии. Анализ крови, с подсчетом форменных элементов крови, рекомендован пациентам, у которых возникает сильная слабость, гипертермия, рецидивирующие инфекции или нарушения свертывания крови.

Суицид

При лечении противоэпилептическими средствами, в том числе леветирацетамом, поступали сообщения о случаях суицида, попытках суицида, суицидальных мыслях и суицидальном поведении. В метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения такого риска не известен.

Таким образом, при лечении леветирацетамом следует проверять наличие признаков депрессии и (или) суицидальных мыслей и поведения и, при необходимости, проводить надлежащее лечение. Пациентов (и лиц, ухаживающих за пациентами) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидальных мыслей или поведения, им следует обратиться за медицинской помощью.

Ненормальное и агрессивное поведение

Леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психических симптомов, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть возможность корректировки лечения или постепенное прекращение лечения. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, пожалуйста, обратитесь к разделу 4.2.

Нарастание выраженности судорог

Как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть припадков. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и эффект был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания.

Сообщалось о недостаточной эффективности или ухудшении течения судорожных припадков у пациентов с эпилепсией, связанной с мутациями альфа-субъединицы потенциалзависимых натриевых каналов 8 типа (SCN8A).

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ)

В рамках пострегистрационного надзора наблюдались редкие случаи удлинения интервала QT на ЭКГ. Леветирацетам следует применять с осторожностью пациентам с удлинением интервала QTc, пациентам, принимающим препараты, влияющие на интервал QTc, или пациентам с уже имеющимся соответствующим заболеванием сердца или электролитным дисбалансом.

Нарушения со стороны иммунной системы (DRESS-синдром)

Противосудорожный препарат леветирацетам может вызывать редкую серьезную нежелательную реакцию – лекарственную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которая может быть опасной для жизни, если ее быстро не диагностировать и не приступить к лечению. Она может начаться с сыпи, может быстро прогрессировать, приводя к повреждению внутренних органов, что требует госпитализации и может закончиться смертью пациента. DRESS-синдром может проявляться лихорадкой, сыпью, увеличением лимфатических узлов или повреждением внутренних органов, включая печень, почки, легкие, сердце или поджелудочную железу. Ранние симптомы DRESS, такие как лихорадка или увеличенные лимфатические узлы, могут присутствовать даже тогда, когда сыпь еще не видна. Это отличает его от других серьезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут развиваться при приеме антиконвульсантов, при развитии этих состояний сыпь появляется достаточно

рано.

Пациентам не следует прекращать прием леветирацетама без консультации с лечащим врачом. Внезапное прекращение приема этих препаратов может привести к снижению контроля над эпилептическими припадками. Важно немедленно обратиться за медицинской помощью в случае подозрения на развитие DRESS-синдрома. Пациенты, у которых появляются любые необычные симптомы или реакции, включая сыпь, в любое время на протяжении приема леветирацетама, должны немедленно обратиться в отделение неотложной помощи. Обращение за медицинской помощью необходимо при развитии таких симптомов, как лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, боль в горле, кожная сыпь, отек лица или глаз, болезненные язвы во рту или вокруг глаз, проблемы с глотанием или дыханием, пожелтение кожи или склер глаз, необычные синяки или кровотечения, сильная усталость или слабость, одышка или непереносимость физических нагрузок, сильная мышечная боль. Лихорадка с сыпью и увеличенные лимфатические узлы или отек лица – частые проявления DRESS, но у некоторых пациентов сыпь может отсутствовать. DRESS-синдром обычно развивается через 2–8 недель после начала приема препарата, но симптомы могут появиться и раньше или позже. Могут отмечаться: кожная реакция (может и отсутствовать) (например, генерализованная сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия, одно или несколько системных осложнений, такие как гепатит, миокардит, перикардит, панкреатит, нефрит и пневмонит. DRESS-синдром также необходимо правильно дифференцировать с другими серьезными кожными реакциями. Медицинским работникам следует знать, что быстрое распознавание и раннее лечение DRESS важны для благоприятного исхода и снижения смертности.

Вспомогательные вещества

Краситель солнечный закат FCF (E 110)

Препарат содержит краситель солнечный закат FCF (E 110), который может вызывать аллергические реакции, а также оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Дети

Имеющиеся данные о применении леветирацетама у детей указывают на отсутствие влияния данного препарата на рост и половое созревание. Тем не менее, долгосрочные эффекты на способность к обучению, умственные способности, рост, эндокринную функцию, половое созревание и детородный потенциал детей остаются неизвестными.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоэпилептические препараты

Результаты дорегистрационных клинических исследований, проведенных у взрослых, показали, что леветирацетам не влияет на концентрацию в плазме известных противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона) и эти противоэпилептические препараты не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Данные о клинически значимых взаимодействиях с другими лекарственными средствами у пациентов детского возраста, как и у взрослых, получавших леветирацетам в дозе до 60 мг/кг/сутки, отсутствуют.

Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (от 4 до 17 лет) подтвердила, что дополнительная терапия с пероральным применением леветирацетама не влияла на равновесные сывороточные концентрации одновременно применяемых карбамазепина и вальпроата. Однако данные свидетельствуют,

что клиренс леветирацетама на 20 % выше у детей, принимающих фермент-индуцирующие противосудорожные средства. Коррекции дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг 4 раза/сутки), препарат, блокирующий секрецию почечных канальцев, подавляет почечный клиренс основного метаболита, но не самого леветирацетама. Тем не менее, концентрация данного метаболита остается низкой.

Метотрексат

При одновременном применении леветирацетама и метотрексата было отмечено, что клиренс метотрексата снижается, что, в свою очередь, приводит к повышению концентрации метотрексата в крови до потенциально токсических уровней или продлению периода поддержания такой концентрации. У пациентов, получающих оба лекарственных препарата, следует контролировать уровень метотрексата и леветирацетама в плазме крови.

Пероральные контрацептивы и другие фармакокинетические взаимодействия

Леветирацетам в суточной дозе 1000 мг не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), а также не изменяет показатели эндокринной функции (лютеинизирующего гормона и прогестерона).

Леветирацетам в суточной дозе 2000 мг не изменяет фармакокинетику дигоксина и варфарина, и не меняет значения протромбинового времени.

Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама при одновременном применении.

Слабительные средства

В отдельных случаях сообщали о снижении эффективности леветирацетама при одновременном применении осмотического слабительного средства макрогола с пероральным леветирацетамом. Поэтому не следует принимать макрогол перорально в течение одного часа до и в течение одного часа после приема леветирацетама.

Взаимодействие с пищей и алкоголем

Пища не влияет на степень всасывания леветирацетама, но слегка уменьшает скорость всасывания.

Данных по взаимодействию леветирацетама с алкоголем нет.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны получить консультацию специалиста. В случае, когда женщина планирует забеременеть, целесообразность применения леветирацетама следует рассмотреть повторно. Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, следует избегать внезапного прекращения приема леветирацетама, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и нерожденного ребенка. По мере возможности, предпочтение следует отдавать монотерапии, потому что терапия несколькими противоэпилептическими препаратами, в сравнении с монотерапией, может быть связана с повышенным риском врожденных пороков развития.

Беременность

Анализ значительного объема данных пострегистрационных исследований у беременных женщин, получавших монотерапию леветирацетамом (более 1800 женщин, среди которых более 1500 получали препарат в течение 1-го триместра беременности), не подтвердил увеличение риска тяжелых аномалий развития. Имеются только ограниченные данные о неврологическом развитии детей, чьи матери получали монотерапию леветирацетамом во время беременности. Тем не менее, текущие эпидемиологические исследования (с участием около 100 детей) не предполагают повышенного риска нарушения или задержек нервно-психического развития.

Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым. В этом случае рекомендуется применять минимальную эффективную дозу.

Физиологические изменения в организме женщины во время беременности могут влиять на концентрацию в плазме леветирацетама, как и других противоэпилептических препаратов. Во время беременности отмечено снижение концентрации леветирацетама в плазме. Это снижение более выражено в третьем триместре (до 60 % от базовой концентрации в течение третьего триместра). Лечение леветирацетамом беременных следует проводить под особым контролем.

Лактация

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому грудное вскармливание при лечении препаратом не рекомендуется. Однако, если лечение леветирацетамом необходимо в период грудного вскармливания, соотношение риск/польза лечения должно быть тщательно взвешено относительно важности кормления.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено влияния на фертильность. Клинические данные влияния на фертильность отсутствуют, потенциальный риск для человека неизвестен.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами специально не изучалось. Тем не менее, в силу различной индивидуальной чувствительности к препарату у некоторых пациентов могут возникать сонливость и другие нарушения со стороны центральной нервной системы, особенно в начале терапии и после повышения дозы.

Эпилепсия включена в Перечень медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.12.2014 № 1604 «О перечнях медицинских противопоказаний, медицинских показаний и медицинских ограничений к управлению транспортным средством».

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Представленный ниже профиль нежелательных реакций основан на анализе результатов плацебо-контролируемых исследований, а также опыте пострегистрационного применения леветирацетама. Самые частые нежелательные реакции были назофарингит, сонливость, головная боль, утомляемость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом сходен для различных возрастных групп взрослых и детей.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже по системам и органам и частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	очень часто	назофарингит
	редко	инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	тромбоцитопения, лейкопения
	редко	панцитопения, агранулоцитоз, нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), гиперчувствительность (включая ангионевротический отек и анафилаксию)
Нарушения метаболизма и питания	часто	анорексия
	нечасто	увеличение массы тела, снижение массы тела
	редко	гипонатриемия
Психические нарушения	часто	депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность/раздражительность
	нечасто	попытки суицида, суицидальные намерения, психотические расстройства, поведенческие расстройства, галлюцинации, гневливость, спутанность сознания, эмоциональная лабильность/переменчивость настроения, возбуждение, панические атаки
	редко	суицид, расстройство личности, нарушение мышления, бред
	частота неизвестна	обсессивно-компульсивное расстройство**
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	сонливость, головная боль
	часто	судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор
	нечасто	амнезия, ухудшение памяти, нарушение координации/атаксия, парестезии, снижение концентрации внимания
	редко	хореоатетоз, дискинезия, гиперкинезия, нарушение походки, энцефалопатия, аггравация судорог, злокачественный нейролептический синдром*
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	диплопия, нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	часто	вертиго
Нарушения со стороны сердца	редко	удлинение интервала QT на электрокардиограмме
Нарушения со стороны дыхательной системы,	часто	кашель

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
органов грудной клетки и средостения		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота
	редко	панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нечасто	изменение функциональных проб печени
	редко	печеночная недостаточность, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	сыпь
	нечасто	алопеция, экзема, зуд
	редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	нечасто	мышечная слабость, миалгия
	редко	рабдомиолиз и увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	острая почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	астения/ усталость
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	нечасто	случайные повреждения

*Распространенность значительно выше у японцев по сравнению с пациентами не японского происхождения.

**В ходе пострегистрационного надзора наблюдались редкие случаи развития обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) у пациентов с сопутствующим ОКР или психическими расстройствами в анамнезе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Риск анорексии выше при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В ряде случаев наблюдалось восстановление волосяного покрова после отмены леветирацетама.

В некоторых случаях панцитопении регистрировалось угнетение костного мозга.

Случаи энцефалопатии обычно возникали в начале лечения (от нескольких дней до нескольких месяцев) и были обратимыми после прекращения лечения.

Дети

Профиль безопасности у детей в плацебо-контролируемых клинических исследованиях был сопоставим с профилем безопасности леветирацетама у взрослых. У детей и подростков в возрасте от 4 до 16 лет чаще регистрировались следующие нежелательные реакции: рвота (очень часто, 11,2 %), возбуждение (часто, 3,4 %), переменчивость настроения (часто, 2,1 %), эмоциональная лабильность (часто, 1,7 %), агрессивность (часто, 8,2 %), поведенческие расстройства (часто, 5,6 %) и летаргия (часто, 3,9 %). У детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет чаще регистрировали следующие нежелательные реакции: раздражительность (очень часто, 11,7 %) и нарушение координации (часто, 3,3 %).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было показать, что леветирацетам по безопасности не уступает плацебо, оценивались когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей от 4 до 16 лет с парциальными приступами. По результатам исследования было сделано заключение, что леветирацетам не отличался от плацебо (не уступал ему) в отношении изменений суммы баллов по разделам

«Внимание и Память» и «Комбинированный Скрининг Памяти» шкалы Лейтер-Р (Leyter-R) у пациентов, прошедших исследование в соответствии с протоколом, по сравнению с исходным визитом.

В результате анализа поведенческого и эмоционального статуса при помощи прошедшего валидацию инструмента – опросника Аченбаха (Achenbach) – было выявлено агрессивное поведение в группе пациентов, принимающих леветирацетам. Однако пациенты, принимавшие леветирацетам в ходе долгосрочного наблюдения в открытой фазе исследования, не демонстрировали ухудшения поведенческого и эмоционального статуса, в частности, показатели агрессивного поведения не ухудшались по сравнению с исходным уровнем.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сонливость, ажитация, агрессивность, угнетение сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение

Лечение в остром периоде – искусственный вызов рвоты и промывание желудка с последующим назначением активированного угля. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность гемодиализа для леветирацетама составляет 60 %, для его первичного метаболита – 74 %).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептические средства; другие противозепилептические средства.

Код АТХ: N03AX14

Леветирацетам – действующее вещество препарата Элитика, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противозепилептических лекарственных средств.

Механизм действия

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов.

Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что леветирацетам не влияет на основные характеристики клеток и нормальную нейротрансмиссию.

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N- типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами. Также в исследованиях *in vitro* было определено, что леветирацетам связывается со специфическими участками в тканях головного мозга грызунов. Место связывания представляет собой белок 2A синаптических везикул, который предположительно участвует в слиянии везикул и экзоцитозе нейротрансмиттеров. Леветирацетам и связанные аналоги различаются сродством связывания с белком 2A синаптических везикул, которое коррелирует со степенью противоэпилептической защиты в аудиогенной модели эпилепсии у мышей. Этот факт позволяет предположить, что взаимодействие между леветирацетамом и белком 2A синаптических везикул очевидно вносит вклад в противосудорожный механизм действия препарата.

Фармакодинамические эффекты

Леветирацетам индуцирует противоэпилептическую защиту в разнообразных животных моделях парциальных и первично-генерализованных припадков, не проявляя при этом проконвульсивного действия. Основной метаболит леветирацетама не активен.

У людей активность леветирацетама в отношении эпилепсии и с парциальными, и с генерализованными припадками (эпилептиформных разрядов/фотопароксизмальной реакции) подтверждает его широкий фармакологический профиль.

Клиническая эффективность и безопасность

Дополнительная терапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых, подростков и детей с 4-х лет с эпилепсией

Эффективность леветирацетама у взрослых была подтверждена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях по применению в дозе 1000 мг, 2000 мг и 3000 мг в сутки, разделенной на два приема, с продолжительностью лечения до 18 недель. Было показано, что соотношение пациентов, которые продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня при приеме постоянной дозы (12/14 недель) составила 27,7 %, 31,6 % и 41,3 % у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 1000, 2000 или 3000 мг соответственно, и 12,6 % у пациентов, принимавших плацебо.

Дети

Эффективность леветирацетама у детей (в возрасте от 4 до 16 лет) была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 14 недель, включавшем 198 пациентов. Пациенты данного исследования принимали леветирацетам в постоянной дозе 60 мг/кг/сут (в два приема).

44,6 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 19,6 % пациентов, получавших плацебо, продемонстрировали 50 % и более снижение частоты парциальных припадков в неделю относительно исходного уровня. На фоне продолжающегося долгосрочного лечения 11,4 % пациентов не имели припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев и 7,2 % – в течение, по крайней мере, 1 года.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях принимали участие 35 детей младше 1 года с парциальными припадками, из которых только 13 были в возрасте < 6 месяцев.

Монотерапия при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у пациентов с 16 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией

Эффективность леветирацетама в монотерапии была сопоставима с эффективностью карбамазепина с контролируемым высвобождением в параллельных группах при проведении двойного слепого исследования на 576 пациентах с 16 лет и старше с впервые или недавно диагностированной эпилепсией. В исследование были включены пациенты только с неспровоцированными парциальными припадками или генерализованными тонико-клоническими припадками. Пациенты были рандомизированы в группы лечения карбамазепином с контролируемым высвобождением по 400-1200 мг/сут или леветирацетамом по 1000-3000 мг/сут, продолжительностью до 121 недели в зависимости от ответа.

Отсутствие припадков в течение 6 месяцев было отмечено у 73 % пациентов, принимающих леветирацетам, и 72,8 % пациентов, принимающих карбамазепин с контролируемым высвобождением; скорректированная абсолютная разница между курсами лечения составила 0,2 % (95 % доверительный интервал: -7,8, 8,2). Более половины пациентов не имели припадков в течение 12 месяцев (56,6 % и 58,5 % пациентов на леветирацетаме и на карбамазепине с контролируемым высвобождением соответственно).

При изучении данных реальной клинической практики, сопутствующие противосудорожные препараты могли быть отменены у определенного числа пациентов, которые ответили на дополнительную терапию леветирацетамом (36 взрослых пациентов из 69).

Дополнительная терапия для лечения миоклонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с ювенильной миоклонической эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 16 недель для пациентов с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с миоклоническими судорогами при различных синдромах. Большинство пациентов имело ювенильную миоклоническую эпилепсию.

В данном исследовании доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут в два приема. 58,3 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 23,3 % пациентов, принимавших плацебо, имели, по крайней мере, 50 % уменьшение количества дней с миоклоническими припадками за неделю. В течение продолжающегося долгосрочного лечения 28,6 % пациентов не имели миоклонических судорог в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 21 % пациентов – в течение, по крайней мере, одного года.

Дополнительная терапия для лечения первично-генерализованных тонико-клонических припадков у взрослых и подростков с 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией

Эффективность леветирацетама была установлена в 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем взрослых, подростков и ограниченное число детей с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими (ПГТК) припадками, с различными синдромами (ювенильная миоклоническая эпилепсия, ювенильная абсанс-эпилепсия, детская абсанс-эпилепсия или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорогами при пробуждении). В этом исследовании суточная доза леветирацетама составляла 3000 мг/сут для взрослых и подростков или 60 мг/кг/сут для детей, разделенная на два приема.

72,2 % пациентов, принимавших леветирацетам, и 45,2 % пациентов, принимавших плацебо, показали уменьшение частоты припадков в течение недели на 50 % и более у пациентов с ПГТК припадками. В продолжающемся долгосрочном наблюдении 47,4 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, 6 месяцев, и 31,5 % пациентов не имели тонико-клонических припадков в течение, по крайней мере, одного года.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Леветирацетам обладает высокой растворимостью и проницаемостью. Его фармакокинетический профиль является линейным и характеризуется низкой внутрииндивидуальной и межиндивидуальной изменчивостью. Клиренс леветирацетама остается постоянным после многократного введения препарата. Никаких различий, связанных с полом, расой или циркадным ритмом, выявлено не было. Леветирацетам имеет сопоставимый фармакокинетический профиль у здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.

За счет полного и линейного всасывания уровни леветирацетама в плазме крови можно предсказать по принимаемой внутрь дозе, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому необходимость контроля уровней леветирацетама в плазме крови отсутствует.

Для взрослых и детей определена значимая корреляция между концентрацией леветирацетама в слюне и плазме крови (соотношение концентрации в слюне и плазме крови варьировало в диапазоне от 1 до 1,7 при применении таблеток для приема внутрь спустя 4 ч после приема раствора для приема внутрь).

Степень всасывания не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет примерно 100 %. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,3 ч после перорального приема леветирацетама в дозе 1000 мг и при однократном приеме составляет 31 мкг/мл, после повторного приема (2 раза в сутки) – 43 мкг/мл. Равновесное состояние достигается через 2 суток при двукратном приеме препарата.

Распределение

Связывание леветирацетама и его основного метаболита с белками плазмы составляет менее 10 %. Объем распределения (V_d) составляет примерно 0,5–0,7 л/кг.

Биотрансформация

Леветирацетам неактивно метаболизируется в человеческом организме. Основным метаболическим путем (24 % от дозы) является ферментный гидролиз ацетамидной группы. Образование первичного метаболита ucB L057 происходит без участия изоферментов цитохрома P450 печени. Метаболит ucB L057 является фармакологически неактивным.

Кроме того, было определено два второстепенных метаболита. Первый образуется при гидроксировании пирролидинового кольца (1,6 % дозы), а второй – при раскрытии пирролидинового кольца (0,9 % дозы). На долю других неидентифицированных компонентов приходится только 0,6 % дозы.

Леветирацетам и его основной метаболит не подвергаются взаимному энантиомерическому превращению *in vivo*.

В условиях *in vitro* леветирацетам и его основной метаболит не подавляют основных изоформ цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), активности глюкуронилтрансфераз (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидной гидроксилазы. Кроме того, леветирацетам не влияет на глюкуронизацию вальпроевой кислоты *in vitro*.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал незначительное влияние на CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1 или вообще не изменял их активности. Леветирацетам вызывал легкую индукцию CYP2B6 и CYP3A4. На основании результатов оценки взаимодействий с оральными контрацептивами, дигоксином и варфарином в условиях *in vitro* и *in vivo* не ожидается значимой индукции ферментов в условиях *in vivo*. Таким образом, вероятность взаимодействия леветирацетама с другими препаратами, и наоборот, является маловероятной.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови взрослого человека составляет 7 ± 1 ч и не зависит от дозы, способа введения или частоты введения. Средняя величина общего клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг. Основной путь выведения почками в среднем 95 % от дозы (около 93 % от дозы выводится в течение 48 ч). Выведение с фекалиями составляет 0,3 % от дозы.

Общий уровень выведения леветирацетама и его основного метаболита с мочой в первые 48 ч составляет 66 % и 24 % от дозы соответственно. Почечный клиренс леветирацетама и *ucb L057* составляет 0,6 и 4,2 мл/мин/кг, соответственно, свидетельствуя о том, что леветирацетам выводится путем клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а также что первичный метаболит препарата также выводится путем активной канальцевой секреции в дополнение к клубочковой фильтрации. Выведение леветирацетама коррелируется с клиренсом креатинина.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек клиренс леветирацетама и его первичного метаболита коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. В терминальной стадии почечной недостаточности у взрослых пациентов $T_{1/2}$ составляет 25 ч в период между сеансами диализа и 3,1 ч во время диализа. В течение 4-часового сеанса диализа удаляется до 51 % леветирацетама.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести значимых изменений клиренса леветирацетама не происходит. У большинства пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени при сопутствующей почечной недостаточности клиренс леветирацетама снижается более чем на 50 %.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40 % и составляет 10–11 ч, что связано с нарушением функции почек у этой категории людей.

Дети (4–12 лет)

$T_{1/2}$ у детей в возрасте 4–12 лет после однократного перорального введения препарата в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей 4–12 лет примерно на 30 % выше и находится в прямой зависимости от массы тела.

После многократного перорального применения (доза от 20 до 60 мг/кг/сутки) у детей с эпилепсией (от 4 до 12 лет) леветирацетам быстро всасывался. Пиковая концентрация в плазме наблюдалась через 0,5–1,0 ч после приема. Наблюдалось линейное, пропорциональное дозе увеличение пиковой концентрации в плазме и площади под кривой. Период полувыведения составил около 5 ч. Кажущийся общий клиренс был равен 1,1 мл/мин/кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Элитика, 250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-17

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки (Opadry II голубой 85F20694):

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

Тальк (E553b)

Индигокармин (E132)

Элитика, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-17

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки (Opadry II желтый 85F32004):

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

Тальк (E553b)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Элитика, 750 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-17

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки (Oprady II оранжевый 85F23452):

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

Тальк (E553b)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Элитика, 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-17

Кремния диоксид коллоидный

Тальк

Магния стеарат

Оболочка таблетки (Oprady II белый 85F18422):

Поливиниловый спирт (E1203)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 400 (E1521)

Тальк (E553b)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

При производстве на Хетеро Лабс Лимитед

По 10 таблеток в Алюминий/ПВХ/ПВДХ/ блистер.

По 10 таблеток в Алюминий/ПВХ/ блистер.

3 или 6 блистеров с инструкцией по применению в пачке из картона.

При производстве, расфасовке и/или упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой с контролем первого вскрытия для лекарственных средств. Свободное пространство в банке при необходимости заполняют ватным жгутом.

3 или 6 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или 1 банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 5

Телефон/факс: +7 (495) 981-00-88

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Элитика доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).