ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
17.05.2019 № 1134
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17411/01/01
№ UA/17411/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
_____ № ____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛОГУФЕН®
(LOGUFEN®)

Склад:
діюча речовина: levetiracetam;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леветирацетаму 250 мг або 500 мг;
допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкове покриття:
таблетки по 250 мг: Opadry (II) 85G68918 білий (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь, лецитин);
таблетки по 500 мг: Opadry (II) 85G52482 жовтий (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, лецитин, заліза оксид жовтий (Е 172))

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 250 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою від білого до майже білого кольору, з розподільчою рискою з одного боку;
таблетки по 500 мг: овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з розподільчою рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Леветирацетам.
Код АТХ N03A X14.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Леветирацетам є похідним піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідин-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.
Механізм дії леветирацетаму недостатньо вивчений, але встановлено, що він відрізняється від механізму дії відомих протиепілептичних препаратів. На підставі проведених досліджень *in vitro* і *in vivo* припускають, що леветирацетам не змінює основні

характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію. Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу та зниження вивільнення Ca^{2+} з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцин-регульованого струму, зумовлене дією цинку та β-карболінами. Крім того, у ході досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2А, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість (у ранговому порядку) леветирацетаму та відповідних аналогів з білком синаптичних везикул 2А корелювала із потужністю їх протисудомної дії у моделях аудіогенної епілепсії у мишей. Ці результати дають змогу припустити, що взаємодія між леветирацетамом та білком синаптичних везикул 2А може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не спричиняючи просудомного ефекту. Основний метаболіт неактивний.

У людини активність препарату підтверджена як щодо фокальних, так і генералізованих епілептичних нападів (епілептиформні прояви/фотопароксизмальна реакція), що свідчить про широкий спектр фармакологічного профілю леветирацетаму.

Фармакокінетика.

Леветирацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика носить лінійний характер, не залежить від часу та характеризується низькою між- та інтрасуб'єктною мінливістю. Після повторного застосування препарату кліренс не змінюється. Ознак впливу статі, раси чи циркадного ритму на фармакокінетику не відзначалося. Профіль фармакокінетики був подібним у здорових добровольців та хворих на епілепсію.

Завдяки повному та лінійному всмоктуванню рівні препарату у плазмі можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, вираженої у мг/кг маси тіла. Тому відстежувати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалася значна кореляція між концентрацією препарату у слині та плазмі (співвідношення концентрацій у слині/плазмі коливалося від 1 до 1,7 після прийому таблеток для перорального застосування та через 4 години після прийому орального розчину).

Дорослі та підлітки

Всмоктування.

Леветирацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 100 %. Пікові концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягаються через 1,3 години після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через 2 дні застосування препарату двічі на добу. Пікові концентрації (C_{max}) зазвичай становлять 31 та 43 мкг/мл після разової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг двічі на добу відповідно. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється під дією їжі.

Розподіл.

Даних щодо розподілу препарату у тканинах людини немає. Ні леветирацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (< 10 %). Об'єм розподілу леветирацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

Метаболізм.

Метаболізм леветирацетаму у людини незначний. Основним шляхом метаболізму (24 % дози) є ферментний гідроліз ацетамідної групи. Ізоформи печінкового цитохрому Р450 не беруть участі в утворенні основного метаболіту – ucb L057. Гідроліз ацетамідної групи

спостерігався у великій кількості тканин, включаючи клітини крові. Метаболіт ucb L057 фармакологічно неактивний.
Також були визначені два другорядних метаболіти. Один утворювався внаслідок гідроксилювання піролідонового кільця (1,6 % від дози), другий – внаслідок розімкнення піролідонового кільця (0,9 % від дози).
Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.
Взаємного перетворення енантіомерів леветирацетаму чи його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалося.
У ході досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ печінкового цитохрому Р450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 та UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронідацію вальпроєвої кислоти *in vitro*.
У культурі гепатоцитів людини леветирацетам проявляв слабкий вплив або ж зовсім не впливав на кон'югацію CYP1A1/2, SULT1E1 або UGT1A1. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4, однак у концентраціях, подібних до C_{max} після повторного застосування 1500 мг двічі на добу, цей вплив не був біологічно значущим. Дані *in vitro* та дані *in vivo* щодо взаємодії з пероральними контрацептивами, дигоксином і варфарином вказують на те, що в умовах *in vivo* значущої індукції ферментів не очікується. Тому взаємодія леветирацетаму з іншими речовинами малоймовірна.
Виведення.
Період напіввиведення препарату з плазми у дорослих становив 7±1 год і не залежав від дози, шляху введення або повторного застосування. Середній загальний кліренс становив 0,96 мл/хв/кг.
Основна кількість препарату, в середньому 95 % дози, виводилася нирками (приблизно 93 % дози виводилося протягом 48 годин). З калом виводиться лише 0,3 % дози.
Кумулятивне виведення з сечею леветирацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветирацетаму та ucb L057 становить 0,6 та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветирацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з подальшою реабсорбцією у канальцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції на додачу до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює з кліренсом креатиніну.
Пацієнти літнього віку.
У пацієнтів літнього віку період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з погіршенням функцій нирок у даної популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Порушення функції нирок.
Видимий загальний кліренс леветирацетаму та його основного метаболіту корелює із кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується коригувати підтримуючу добову дозу леветирацетаму відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
У пацієнтів з анурією у термінальній стадії хвороби нирок період напіввиведення становив приблизно 25 та 3,1 години відповідно у період між сеансами діалізу та під час його проведення. Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виводилося 51 % леветирацетаму.
Порушення функції печінки.
Фармакокінетика леветирацетаму не змінювалася у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки (клас А та В за шкалою Чайлда − П'ю). У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда − П'ю) загальний кліренс

був на 50 % нижчим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки, але це було зумовлено переважно супутнім зниженням ниркового кліренсу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжким порушенням печінкових функцій кліренс креатиніну може не повною мірою відображати тяжкість ниркової недостатності. Тому якщо кліренс креатиніну становить < 60 мл/хв/1,73 $м^2$, підтримуючу добову дозу рекомендується зменшити на 50 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Педіатрична популяція.
Діти віком 4-12 років.
Після застосування разової дози (20 мг/кг) дітям, хворим на епілепсію (від 6 до 12 років), період напіввиведення леветирацетаму становив 6 годин. Видимий кліренс, відкоригований з урахуванням маси тіла, був приблизно на 30 % вищим, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією. Після повторного перорального застосування (20-60 мг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (4-12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. Пікові концентрації у плазмі крові досягалися через 0,5-1 годину після прийому дози. Пікові концентрації та площа зони під кривою залежності концентрації від часу зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин; видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

Клінічні характеристики.
Показання.
Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні:
- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і підлітків віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію.

Як додаткова терапія при лікуванні:
- парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію;
- міоклонічних судом у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;
- первинногенералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до леветирацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Протиепілептичні препарати.
Клінічні дані, отримані за участю дорослих пацієнтів, вказують на те, що леветирацетам не впливає на сироваткові концентрації існуючих протиепілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони в свою чергу не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.
Відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.
Ретроспективна оцінка фармакокінетичної взаємодії у дітей і підлітків з епілепсією (віком від 4 до 17 років) підтвердила, що додаткова терапія з пероральним застосуванням леветирацетаму не впливала на рівноважні сироваткові концентрації одночасно застосованих карбамазепіну та вальпроату. Однак дані свідчать, що кліренс леветирацетаму

на 20 % вищий у дітей, які приймають ферментовмісні протисудомні засоби. Корекція дози не потрібна.
Пробенецид.
Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових канальців, пригнічує нирковий кліренс основного метаболіту, але не самого леветирацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими.
Метотрексат.
Повідомлялося, що одночасне застосування леветирацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/подовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичних рівнів. Рівні метотрексату і леветирацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують лікування двома препаратами одночасно.
Пероральні контрацептиви та фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами.
Леветирацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівні лютеїнізуючого гормону та прогестерону) не змінювалися. Леветирацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксину і варфарину; значення протромбінового часу залишалися незміненим. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби й варфарин, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму при одночасному застосуванні.
Проносні засоби.
В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветирацетаму при одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу макроголу з пероральним леветирацетамом. Тому не слід приймати макрогол перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветирацетаму.
Їжа та алкоголь.
Ступінь всмоктування леветирацетаму не залежить від прийому їжі, але швидкість всмоктування дещо знижена у разі прийому під час їди. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

Особливості застосування.
Ниркова недостатність.
Пацієнти із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму. Пацієнтам із тяжкими порушеннями печінкової функції рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як визначати дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Гостре ураження нирок.
Застосування леветирацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок, час до виникнення якого коливався від декількох днів до декількох місяців.
Загальний аналіз крові.
Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку з застосуванням леветирацетаму – як правило, на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз крові пацієнтам, у яких спостерігається значна слабкість, гарячка, рецидивні інфекції або порушення згортання крові (розділ «Побічні реакції»).
Суїцид.
У пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними препаратами (у т. ч. леветирацетамом), відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду, суїцидальних думок та поведінки. Мета-аналіз результатів рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань протиепілептичних лікарських засобів показав деяке збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення такого ризику не вивчений. У зв'язку з наявністю такого ризику стан пацієнтів слід контролювати щодо ознак депресії, суїцидальних думок та поведінки і при необхідності коригувати лікування. Пацієнтів (або

їх опікунів) слід попередити про необхідність повідомляти про будь-які симптоми депресії, суїцидальних думок та поведінки своєму лікарю.

Незвична або агресивна поведінка.

Леветирацетам може спричинити психотичні симптоми та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. За пацієнтами, які приймають леветирацетам, слід спостерігати щодо розвитку психічних ознак, що свідчать про важливі зміни настрою та/або особистості. При появі такої поведінки рекомендується адаптувати лікування або поступово його відмінити. При необхідності відміни лікування див. інформацію у розділі «Спосіб застосування та дози».

Загострення нападів

Як і при застосуванні інших протиепілептичних лікарських засобів, застосування леветирацетаму може зрідка збільшити частоту або тяжкість нападу. Про цей парадоксальний ефект найчастіше повідомляли протягом першого місяця після початку застосування леветирацетаму або при підвищенні дози. Цей ефект був оборотним після припинення застосування лікарського засобу або при зменшенні дози. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за консультацією до їхнього лікаря у разі загострення епілепсії.

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (ЕКГ).

Протягом постмаркетингового спостереження повідомляли про рідкі випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ. Леветирацетам слід застосовувати з обережністю пацієнтам з подовженням інтервалу QT, пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що впливають на інтервал QT, та пацієнтам з відповідними наявними захворюваннями серця або електролітним дисбалансом.

Діти.

Препарат у формі таблеток не придатний для застосування немовлятам і дітям віком до 6 років.

Наявні дані стосовно дітей не свідчать про існування впливу на розвиток і статеве дозрівання. Однак довгостроковий вплив на здатність до навчання, інтелект, розвиток, ендокринні функції, статеве дозрівання і репродуктивну функцію у дітей залишається невідомим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

<u>Жінки репродуктивного віку.</u>

Спеціальні рекомендації слід надати жінкам репродуктивного віку. Лікування леветирацетамом слід переглянути, якщо жінка планує вагітність. Як і при застосуванні всіх протиепілептичних засобів, слід уникати раптової відміни леветирацетаму, оскільки це може призвести до нападу судом, що може мати сейрозні наслідки для жінки та ненародженої дитини. У разі можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки лікування декількома протиепілетичними засобами може бути пов’язане з вищим ризиком вроджених вад, ніж при застосуванні монотерапії, залежно від комбінації препаратів.

<u>Вагітність.</u>

Велика кількість постмаркетингових даних, одержаних від вагітних жінок, які застосовували леветирацетам (більше 1800 жінок, серед яких 1500 жінок застосовували препарат протягом I триместру) не свідчать про підвищений ризик значних вроджених вад. Існує тільки обмежена кількість даних про розвиток нервової системи дітей, які зазнили впливу монотерапії леветирацетамом *in utero.* Однак існуючі епідеміологічні дослідження (близько 100 дітей) не свідчать про підвищений ризик розладів або затримки розвитку нервової системи. Леветирацетам можна застосовувати протягом вагітності, якщо після

ретельної оцінки це вважається клінічно необхідним. У такому разі рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу.
Фізіологічні зміни в період вагітності можуть змінювати концентрацію леветирацетаму. Під час вагітності спостерігалося зниження плазмової концентрації леветирацетаму. Таке зниження найбільш виражене в третьому триместрі (до 60 % від вихідної концентрації до вагітності). Слід забезпечити належний клінічний нагляд за вагітними жінками, які отримують леветирацетам.
Годування груддю.
Леветирацетам проникає у грудне молоко жінки. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак якщо леветирацетам необхідно застосовувати у період годування груддю, слід зважити користь та ризики лікування та важливість годування груддю.
Вплив на репродуктивну функцію.
Не виявлено впливу на репродуктивну функцію у тварин. Потенційний ризик для людини невідомий, тому що немає доступних клінічних даних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Леветирацетам незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Через можливу індивідуальну чутливість деякі пацієнти можуть відзначати сонливість, запаморочення і інші симптоми, пов'язані з впливом на центральну нервову систему, особливо на початку лікування або у процесі збільшення дози. Тому таким пацієнтам слід бути обережними, займаючись діяльністю, що потребує підвищеної концентрації уваги, наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з іншими механізмами поки не буде встановлено, що їхня здатність займатися такою діяльністю не порушена.

Спосіб застосування та дози.
Таблетки слід приймати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини, разом з їжею або без неї. При пероральному застосуванні леветирацетам може мати гіркий присмак.
Добову дозу розподілити на 2 однакових дози.
Монотерапія.
Дорослі та підлітки віком від 16 років.
Монотерапію дорослих і дітей віком від 16 років слід розпочинати з рекомендованої дози 500 мг/добу (250 мг 2 рази на добу) з подальшим підвищенням початкової терапевтичної дози до 1000 мг/добу (до 500 мг 2 рази на добу) через 2 тижні. Можливе підвищення дози на 500 мг/добу (на 250 мг 2 рази на добу) кожні 2 тижні, залежно від клінічного ефекту. Максимальна добова доза становить 3000 мг/добу (1500 мг 2 рази на добу).
Діти та підлітки віком до 16 років.
Безпека та ефективність застосування леветирацетаму дітям і підліткам до 16 років як монотерапії не встановлені.
Дані відсутні.
Додаткова терапія.
Додаткова терапія для дорослих (≥18 років) *та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла від 50 кг.*
Початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу (500 мг 2 рази на добу). Це початкова доза, що призначається у перший день лікування. Залежно від клінічної картини і переносимості препарату добову дозу можна збільшити до максимальної 3000 мг/добу (1500 мг 2 рази на добу). Змінювати дозу на 1000 мг/добу (500 мг 2 рази на добу) можна кожні 2-4 тижні.

Додаткова терапія для дітей віком від 6 років та підлітків (віком від 12 до 17 років) з масою тіла менше 50 кг.

Немовлятам і дітям віком до 6 років бажано застосовувати леветирацетам у формі орального розчину (100 мг/мл).

Дітям віком від 6 років оральний розчин леветирацетаму слід застосовувати для дозування препарату до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки.

Слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Початкова доза для дитини або підлітка з масою тіла 25 кг повинна становити 250 мг двічі на добу, максимальна доза – 750 мг двічі на добу.

Дітям з масою тіла більше 50 кг дозування призначають за схемою, наведеною для дорослих.

Допоміжна терапія немовлятам віком від 1 до 6 місяців

Немовлятам застосовувати леветирацетам у формі орального розчину (100 мг/мл).

Припинення лікування.

У разі необхідності припинення прийому препарату відміну рекомендується проводити поступово (наприклад, для дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше – зменшувати дозу 500 мг 2 рази на добу кожні 2−4 тижні; для дітей та підлітків з масою тіла менше 50 кг –зменшувати разову дозу слід не більше ніж на 10 мг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Корекція дози рекомендується пацієнтам літнього віку з порушеною функцією нирок (див. розділ «Ниркова недостатність»).

Ниркова недостатність.

Добова доза повинна бути індивідуально скоригована відповідно до стану функціонування нирок.

Для коригування дози дорослим використовувати наведену нижче таблицю.

Для коригування дози за таблицею необхідно визначити рівень кліренсу креатиніну (КК) у мл/хв.

КК для дорослих та підлітків з масою тіла більше 50 кг можна розрахувати, виходячи з концентрації сироваткового креатиніну, за формулою:

$$КК\ (мл/хв) = \frac{[140 - вік\ (роки)] \times маса\ тіла\ (кг)}{72 \times КК\ сироватки\ крові\ (мг/дл)} \times 0{,}85\ (для\ жінок).$$

Потім КК коригувати відповідно до площі поверхні тіла (ППТ), як показано далі:

$$КК\ (мл/хв/1{,}73 м^2) = \frac{КК\ (мл/хв)}{ППТ\ пацієнта\ (м^2)} \times 1{,}73.$$

Таблиця 1

Режим дозування при нирковій недостатності для дорослих та підлітків з нирковою недостатністю з масою тіла більше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м^2)	Режим дозування
Нормальна функція нирок	> 80	від 500 до 1500 мг 2 рази на добу

Легкий ступінь	50-79	від 500 до 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	від 250 до 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	від 250 до 500 мг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі[(1)])	-	від 500 до 1000 мг 1 раз на добу[(2)]

[(1)]У перший день лікування леветирацетамом рекомендується прийом навантажувальної дози 750 мг.
[(2)]Після діалізу рекомендується прийом додаткової дози 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю дозу леветирацетаму необхідно коригувати відповідно до ниркової функції, оскільки кліренс леветирацетаму пов'язаний з нирковою функцією. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні з участю дорослих пацієнтів з порушенням ниркової функції.
Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м^2 можна розрахувати з огляду на концентрацію креатиніну у сироватці крові (мг/дл), застосовуючи таку формулу (формула Шварца):

$$\text{КК (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Зріст (см)} \times \text{ks}}{\text{КК сироватки крові (мг/дл)}}.$$

У дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток ks = 0,55; у підлітків-хлопців ks = 0,7.

Таблиця 2

Рекомендації щодо корекції дози для дітей (віком від 6 років) та підлітків із порушенням функції нирок з масою тіла менше 50 кг

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м^2)	Діти віком від 6 років та підлітки з масою тіла менше 50 кг[(1)]
Нормальна функція нирок	> 80	10-30 мг/кг (0,10-0,30 мл/кг) 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	5-15 мг/кг (0,05-0,15 мл/кг) 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	5-10 мг/кг (0,05-0,10 мл/кг) 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі)	-	10-20 мг/кг (0,10-0,20 мл/кг) 1 раз на добу [(2)(3)]

[(1)] Для дозування до 250 мг, для доз, не кратних 250 мг, коли рекомендоване дозування неможливо отримати прийомом декількох таблеток, а також для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, слід застосовувати оральний розчин леветирацетаму (100 мг/мл).
[(2)]У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).
[(3)]Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5−10 мг/кг (0,05–0,10 мл/кг).

Печінкова недостатність
Для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73 $м^2$ добову підтримуючу дозу рекомендовано зменшити на 50 %.
Діти.
Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску леветирацетаму залежно від віку, маси тіла і дози.
Леветирацетам у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Цій групі пацієнтів бажано застосовувати левотирацетам у формі орального розчину
Крім того, наявні дозування таблеток не підходять для початкового лікування дітей з масою тіла до 25 кг, для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетки, або для застосування доз до 250 мг. Вікові обмеження, зумовлені формою захворювання, надані у розділі «Показання». У всіх вищенаведених випадках слід розпочинати лікування леветирацетамом у формі орального розчину.

Діти.
Леветирацетам у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Оральний розчин леветирацетаму слід застосовувати немовлятам віком від 1 місяця і дітям віком до 6 років.

Передозування.
Симптоми.
При передозуванні леветирацетаму спостерігалися сонливість, збудження, агресія, пригнічення дихання, пригнічення свідомості, кома.
Лікування.
У випадку гострого передозування необхідно промивати шлунок або викликати блювання. Спеціального антидоту немає. При необхідності проводити симптоматичне лікування, у т.ч. з використанням гемодіалізу (виводиться до 60 % леветирацетаму та 74 % первинного метаболіту).

Побічні реакції.
Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль побічних явищ, що наводиться, ґрунтується на узагальнюючому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань. Ці дані доповнюються застосуванням леветирацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також постмаркетинговим досвідом. Профіль безпеки леветирацетаму зазвичай схожий у різних вікових групах (дорослі і діти) при застосуванні за різними встановленими показаннями при епілепсії.
Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях (стосовно дорослих, підлітків, дітей і немовлят віком від 1 місяця) і протягом постмаркетингового періоду, перераховані в таблиці 5 за класами систем органів з визначенням їхньої частоти. Частота визначається таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000) і дуже рідко (<1/10000).

Таблиця 3

Класи систем органів за MedDRA	Групи за частотою			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекція
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцито-пенія, лейкопенія	Панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз
Порушення з боку імунної системи				Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними проявами (DRESS), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію)
Порушення харчування та обміну речовин		Анорексія	Зниження маси тіла, збільшення маси тіла	Гіпонатріємія
Психічні розлади		Депресія, ворожість/ агресія, тривожність, безсоння, нервозність/ дратівливість	Спроби самогубства, суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації, гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки, афективна лабільність/ зміни настрою, збудженість	Суїцид, розлади особистості, порушення мислення, делірій
Порушення з боку нервової системи	Сонливість, головний біль	Судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор	Амнезія, порушення пам'яті, порушення координації/ атаксія, парестезія, розлади уваги	Хореоатетоз, дискінезія, гіперкінезія, порушення ходи, енцефалопатія, посилення судом
Порушення з боку органів зору			Диплопія, розмитість зору	
Порушення з боку органів слуху та рівноваги		Вертиго		
Порушення з боку серця				Подовження інтервалу QT на ЕКГ

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Кашель		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, діарея, диспепсія, блювання, нудота		Панкреатит
Гепатобіліарні порушення			Відхилення від норми результатів печінкових проб	Печінкова недостатність, гепатит
Порушення з боку нирок і сечовидільної системи				Гостре ураження нирок
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Алопеція, екзема, свербіж	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			М'язова слабкість, міалгія	Рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокіназ в крові*
Загальні порушення		Астенія/ підвищена втомлюваність		
Травми, отруєння та ускладнення процедур			Травми	

* Поширеність значущо вища у японців порівняно з пацієнтами не японського походження.

Опис окремих побічних реакцій.

Ризик анорексії зростає при одночасному застосуванні леветирацетаму з топіраматом. При проявах алопеції у деяких випадках відзначалося відновлення волосяного покриву після припинення застосування леветирацетаму.

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалося пригнічення кісткового мозку. Випадки енцефалопатії звичайно спостерігалися на початку лікування (від декількох днів до кількох місяців) і були оборотними після припинення лікування.

Діти.

Профіль побічних реакцій леветирацетаму загалом схожий у різних вікових групах та при всіх затверджених показаннях епілепсії. Результати щодо безпеки застосування препарату дітям, отримані у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень, відповідали профілю

безпеки леветирацетаму у дорослих, окрім побічних реакцій з боку поведінки та психіки, які у дітей були більш частими, ніж у дорослих. У дітей та підлітків віком від 4 до 16 років блювання (дуже часто, 11,2 %), збудженість (часто, 3,4 %), зміна настрою (часто, 2,1 %), афективна лабільність (часто, 1,7 %), агресія (часто, 8,2 %), аномальна поведінка (часто, 5,6 %) і летаргія (часто, 3,9 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки. У немовлят і дітей віком від 1 місяця до 4 років дратівливість (дуже часто, 11,7 %) та порушення координації (часто, 3,3 %) спостерігалися з більшою частотою, ніж в інших вікових групах або у загальному профілі з безпеки.
Оцінка впливу леветирацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей віком від 4 до 16 років з парціальними нападами показала, що леветирацетам не відрізнявся (не був менш ефективним) від плацебо щодо зміни від вихідного рівня уваги і пам'яті за шкалою Leiter-R, сумарного показника перевірки пам'яті у популяції відповідно до протоколу. Результати, пов'язані з поведінковими та емоційними функціями, вказували на посилення у пацієнтів, яких лікували леветирацетамом, агресивної поведінки, що визначалась стандартизовано і систематично, з використанням валідизованих засобів (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Контрольний список дитячої поведінки Ахенбаха). Однак у пацієнтів, які отримували леветирацетам у ході довгострокового відкритого дослідження подальшого спостереження, у середньому не спостерігалося погіршення поведінкових та емоційних функцій, зокрема показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідний рівень.
Повідомлення про підозрювані побічні реакції.
Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності та заявнику через форму зворотного зв'язку на вебсайті: https://kusum.ua/pharmacovigilance/.

Термін придатності.
2 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/
SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду.