

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛОГУФЕН®
(LOGUFEN®)

Склад:

діюча речовина: леветирацетам (levetiracetam);

1 мл розчину містить леветирацетаму 100 мг;

допоміжні речовини: мальтит рідкий (E 965), метилпарагідроксибензоат (E 218), пропілпарагідроксибензоат (E 216), гліцерин, калію ацесульфам (E 950), кислота лимонна безводна, натрію цитрат, натрію дигідрофосфат, дигідрат, натрію гідроксид, смакова добавка «Лимон», вода очищена.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин із характерним запахом.

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* та *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 процесі досліджень *in vitro* леветирацетам зв'язувався зі специфічними ділянками у тканинах мозку гризунів. Місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, що бере участь у злитті везикул та вивільненні нейротрансмітерів. Спорідненість (у ранговому порядку) леветирацетаму та відповідних аналогів з білком синаптичних везикул 2A 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 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Леветирацетам забезпечує захист від судом у широкому спектрі моделей парціальних та первинногенералізованих нападів у тварин, не виявляючи протисудомного 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 або 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 крові можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветирацетаму, вираженої у міліграмах на кілограм маси тіла. Тому відстежувати плазмові рівні леветирацетаму немає потреби.

У дорослих та дітей відзначалося значна кореляція між концентрацією препарату у слині та плазмі крові (співвідношення концентрацій у слині/плазмі крові 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 становить майже 100 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 1,3 години після прийому препарату. Рівноважний стан досягається через 2 дні застосування препарату 2 рази на добу. C_{max} зазвичай становить 31 мкг/мл та 43 мкг/мл після одноразової дози 1000 мг та повторної дози 1000 мг 2 рази 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 P450 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 гідроксилування 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 або його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалось.

У процесі досліджень *in vitro* леветирацетам та його основний метаболіт не пригнічували активність основних ізоформ печінкового цитохрому P450 людини (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 1A2), глюкуронілтрансферази (UGT1A1 і UGT1A6) та епоксидгідроксилази. Також леветирацетам не пригнічує глюкуронидацію 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.

Леветирацетам спричиняв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4.

Дані *in vitro* та *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 лікарськими засобами або навпаки мало ймовірна.

Виведення

Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих становив 7 ± 1 година 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, виводилося нирками (приблизно 93 % дози виводилося протягом 48 годин). З калом виводилося лише 0,3 % дози.

Кумулятивне виведення зі 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 додатково до гломерулярної фільтрації. Виведення леветирацетаму корелює із кліренсом креатиніну.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку період напіввиведення зростає приблизно на 40 % (10-11 годин). Це пов'язано з порушеннями функції 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 годин (у період між сеансами діалізу) та 3,1 години (під час проведення діалізу). Протягом типового 4-годинного сеансу діалізу виводилося 51 % леветирацетаму.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки відповідних змін кліренсу леветирацетаму не спостерігалось. У більшості пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс леветирацетаму знижувався більше ніж на 50 % через супутнє порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Педіатрична популяція

Діти віком від 4 до 12 років

Після застосування одноразової дози (20 мг/кг) дітям, хворим на епілепсію (віком 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 (віком від 4 до 12 років) леветирацетам всмоктувався швидко. C_{\max} досягалася через 0,5-1 годину після прийому дози. C_{\max} та площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) зростали лінійно і залежали від дози. Період напіввиведення становив приблизно 5 годин, видимий загальний кліренс – 1,1 мл/хв/кг.

Немовлята та діти віком від 1 місяця до 4 років

Після застосування одноразової дози (20 мг/кг) орального розчину 100 мг/мл у хворих на епілепсію дітей (віком від 1 місяця до 4 років) леветирацетам всмоктувався швидко, C_{\max} спостерігалася приблизно через 1 годину після прийому дози препарату. Фармакокінетичні показники свідчать, що період напіввиведення був коротшим (5,3 години), ніж у дорослих (7,2 години), а видимий кліренс швидшим (1,5 мл/хв/кг), ніж у дорослих (0,96 мл/хв/кг).

Результати іншого популяційного аналізу фармакокінетики, проведеного у пацієнтів віком від 1 місяця до 16 років, свідчать про значну кореляцію маси тіла з видимим кліренсом (кліренс зростав при збільшенні маси тіла) та видимим об'ємом розподілу. Вік також впливав на обидва параметри. Цей ефект був більш виражений у немовлят молодшого віку, зі збільшенням віку дітей зменшувався та був незначним у дітей віком приблизно 4 років.

Дані обох популяційних фармакокінетичних аналізів свідчать про зростання видимого кліренсу леветирацетаму приблизно на 20 % при супутньому застосуванні ферментіндукуючих протиепілептичних препаратів.

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 1 місяця, хворих на епілепсію;

- міоклонічних судом у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію;

- первинних генералізованих 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

Леветирацетам не впливає на інші протиепілептичні препарати (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєву кислоту, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони, зі свого боку, не впливають на фармакокінетику леветирацетаму.

Як і у дорослих, відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, які отримували до 60 мг/кг/добу леветирацетаму.

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 ферментіндукуючі протиепілептичні засоби. Корекція дози не потрібна.

Пробенецид

Пробенецид (500 мг 4 рази на добу) – препарат, що блокує секрецію ниркових каналців, 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; протромбінний час залишався незмінним. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби і варфарин, зі свого боку, 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 їжі, але швидкість всмоктування дещо знижена у разі прийому разом з їжею. Немає даних про взаємодію леветирацетаму з алкоголем.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність

Пацієнти з нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветирацетаму. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки рекомендується провести оцінку функції нирок перед тим, як визначити 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.

Кількість клітин крові

Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку зі застосуванням леветирацетаму, зазвичай на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз кількості клітин крові пацієнтам, у яких спостерігається значна слабкість, гарячка, рецидивні інфекції або порушення згортання крові (див. 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.

Аномальна та агресивна поведінка

Леветирацетам може викликати психотичні симптоми і порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. Пацієнтів, які отримують лікування леветирацетамом, слід контролювати щодо розвитку ознак психічних розладів, а саме істотних змін настрою та/або характеру. При появі такої поведінки слід провести корекцію терапії, або розглянути питання щодо поступового припинення застосування леветирацетаму. При необхідності припинення застосування препарату слід робити це згідно рекомендацій, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Посилення нападів

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, леветирацетам рідко може посилити частоту та тяжкість нападів. Про цей парадоксальний ефект здебільшого повідомляли протягом першого місяця після початку прийому або збільшення дози леветирацетаму, і він був оборотним після припинення прийому або зменшення дози. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися до свого лікаря у разі загострення епілепсії.

Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі

У постмаркетинговий період повідомлялося про рідкі випадки подовження інтервалу QT на електрокардіограмі. Леветирацетам слід застосовувати з обережністю пацієнтам із синдромом подовженого інтервалу QT; при одночасному застосуванні лікарських засобів, що впливають на інтервал QT; пацієнтам із відповідними захворюваннями серця чи порушеннями водно-електролітного балансу.

Діти

Наявні дані щодо пацієнтів дитячого віку не вказують на наявність впливу на ріст та статеве дозрівання. Але віддалені наслідки щодо можливостей навчання, інтелекту, росту, ендокринних функцій, статевого дозрівання, репродуктивного потенціалу у дітей не вивчені.

Допоміжні речовини

Препарат містить метилпарабен (Е 218) і пропілпарабен (Е 216), що можуть спричиняти алергічні прояви (можливо, відстрочені). Також препарат містить мальтит рідкий, у зв'язку з чим слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, у разі встановленої непереносимості деяких цукрів.

Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію на дозу препарату, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

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.

Вагітність

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 зазнали впливу монотерапії леветирацетамом *in utero*. Однак існуючі епідеміологічні дослідження (приблизно 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 під час вагітності можуть впливати на концентрацію леветирацетаму. Під час вагітності спостерігалось зниження концентрації леветирацетаму в плазмі крові. Це зниження більш виражене у III триместрі (до 60 % вихідної концентрації перед вагітністю). Вагітним жінкам, які отримують лікування леветирацетамом, слід забезпечити належний клінічний супровід.

Період 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 та 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.

Препарат застосовувати внутрішньо, незалежно від прийому їжі. Розчин оральний можна приймати після розведення у склянці води або пляшці для годування. Після перорального застосування може відчуватися гіркий присмак леветирацетаму.

Монотерапія

Дорослі та підлітки віком від 16 років

Монотерапію у дорослих і підлітків віком від 16 років рекомендовано починати з дози 500 мг/добу (по 250 мг 2 рази на добу). Через 2 тижні дозу можна збільшити до початкової терапевтичної – 1000 мг/добу (по 500 мг 2 рази на добу). Далі дозу можна збільшувати на 250 мг двічі на добу кожні два тижні залежно від клінічної відповіді. Максимальна добова доза становить 3000 мг/добу (по 1500 мг 2 рази на добу).

Діти та підлітки віком до 16 років

Безпека та ефективність застосування леветирацетаму як монотерапії дітям і підліткам віком до 16 років не встановлені.

Дані відсутні.

Додаткова терапія

Лікар повинен призначити найбільш відповідну лікарську форму, спосіб застосування та кількість прийомів препарату залежно від віку, маси тіла та дози.

Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг

Початкова терапевтична доза становить 1000 мг/добу (по 500 мг 2 рази на добу). З цієї дози можна починати у перший день лікування.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості добову дозу можна збільшити до 3000 мг/добу (1500 мг 2 рази на добу). Дозу можна збільшувати чи зменшувати на 1000 мг/добу (500 мг 2 рази на добу) кожні 2–4 тижні.

Немовлята віком 6–23 місяці, діти (2–11 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла менше 50 кг

Початкова терапевтична доза становить 10 мг/кг двічі на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати чи зменшувати більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим.

Таблиця 1

Рекомендовані дози для немовлят віком від 6 місяців, дітей та підлітків

Маса тіла	Початкова доза – 10 мг/кг двічі на добу	Максимальна доза – 30 мг/кг двічі на добу
6 кг ⁽¹⁾	60 мг (0,6 мл) двічі на добу	180 мг (1,8 мл) двічі на добу
10 кг ⁽¹⁾	100 мг (1 мл) двічі на добу	300 мг (3 мл) двічі на добу
15 кг ⁽¹⁾	150 мг (1,5 мл) двічі на добу	450 мг (4,5 мл) двічі на добу
20 кг ⁽¹⁾	200 мг (2 мл) двічі на добу	600 мг (6 мл) двічі на добу
25 кг	250 мг двічі на добу	750 мг двічі на добу
Від 50 кг ⁽²⁾	500 мг двічі на добу	1500 мг двічі на добу

⁽¹⁾Дітям з масою тіла 25 кг або менше лікування слід розпочати препаратом Логуфен[®], 100 мг/мл, розчином оральним.

⁽²⁾Дітям з масою тіла 50 кг та більше застосовувати ті самі дози, що і дорослим.

Немовлята віком від 1 до < 6 місяців

Початкова терапевтична доза становить 7 мг/кг двічі на добу.

Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 21 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати чи зменшувати більше ніж на 7 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Немовлятам лікування слід розпочати препаратом Логуфен[®], 100 мг/мл, розчином оральним.

Таблиця 2

Дози, рекомендовані для немовлят віком від 1 до 6 місяців

Маса тіла	Початкова доза – 7 мг/кг двічі на добу	Максимальна доза – 21 мг/кг двічі на добу
4 кг	28 мг (0,3 мл) двічі на добу	84 мг (0,85 мл) двічі на добу
5 кг	35 мг (0,35 мл) двічі на добу	105 мг (1,05 мл) двічі на добу
7 кг	49 мг (0,5 мл) двічі на добу	147 мг (1,5 мл) двічі на добу

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Корекція дози пацієнтам літнього віку необхідна тільки у разі порушення функції нирок (див. розділ «Пацієнти з порушенням функції нирок» нижче).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Добову дозу леветирацетаму необхідно підбирати індивідуально.

Дорослим пацієнтам дозу препарату слід коригувати, як показано у таблиці 3 нижче. Для коригування дози необхідно визначити кліренс креатиніну пацієнта (КК) у мл/хв.

У дорослих та підлітків з масою тіла 50 кг та більше КК в мл/хв можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці крові (мг/дл) за такою формулою:

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

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

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

Таблиця 3

Рекомендації щодо корекції дози для дорослих пацієнтів та підлітків з масою тіла 50 кг та більше із порушенням функції нирок

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 рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 750 мг.

⁽²⁾Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 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 за участю дорослих пацієнтів з порушенням ниркової функції.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м² можна розрахувати за рівнем креатиніну у сироватці (мг/дл), застосовуючи таку формулу (формула Шварца):

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

У доношених немовлят віком до 1 року ks = 0,45; у дітей віком до 13 років та підлітків-дівчаток ks = 0,55; у підлітків-хлопців ks = 0,7.

Таблиця 4

Рекомендації щодо корекції дози для немовлят, дітей та підлітків з масою тіла менше 50 кг із порушенням функції нирок

Ступінь тяжкості ниркової недостатності	Кліренс креатиніну (мл/хв/1,73 м ²)	Доза та частота застосування ⁽¹⁾	
		Немовлята віком від 1 до < 6 місяців	Немовлята віком від 6 до 23 місяців, діти та підлітки з масою тіла менше 50 кг
Нормальна функція нирок	≥ 80	7–21 мг/кг (0,07–0,21 мл/кг) двічі на добу	10–30 мг/кг (0,1–0,3 мл/кг) двічі на добу
Легкий ступінь	50–79	7–14 мг/кг (0,07–0,14 мл/кг) двічі на добу	10–20 мг/кг (0,1–0,2 мл/кг) двічі на добу
Середній ступінь	30–49	3,5–10,5 мг/кг (0,035–0,105 мл/кг) двічі на добу	5–15 мг/кг (0,05–0,15 мл/кг) двічі на добу
Тяжкий ступінь	< 30	3,5–7 мг/кг (0,035–0,07 мл/кг) двічі на добу	5–10 мг/кг (0,05–0,1 мл/кг) двічі на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі)	–	7–14 мг/кг (0,07–0,14 мл/кг) один раз на добу ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10–20 мг/кг (0,1–0,2 мл/кг) один раз на добу ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽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 препарат Логуфен[®], 100 мг/мл, розчин оральний.

⁽²⁾У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветирацетаму 10,5 мг/кг (0,105 мл/кг).

⁽³⁾У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу

леветирацетаму 15 мг/кг (0,15 мл/кг).

(4) Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 3,5–7 мг/кг (0,035–0,07 мл/кг).

(5) Після діалізу рекомендується застосувати додаткову дозу 5–10 мг/кг (0,05–0,1 мл/кг).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Корекція дози не потрібна для пацієнтів зі слабким та помірним порушенням функції печінки. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь ниркової недостатності. Тому пацієнтам із кліренсом креатиніну < 60 мл/хв/1,73м² добову підтримувальну дозу рекомендовано зменшити на 50 %.

Діти

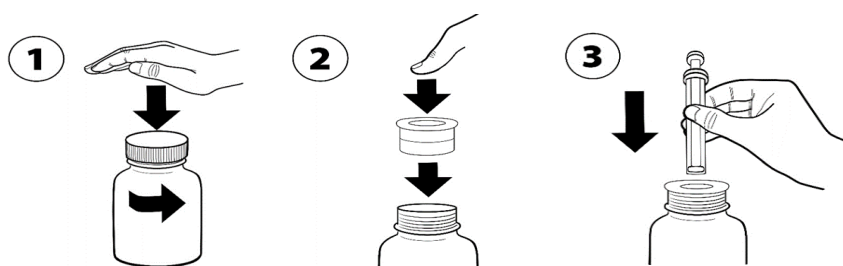
Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування і форму випуску залежно від віку, маси тіла і дози.

Немовлятам та дітям віком до 6 років бажано застосовувати препарат Логуфен[®], 100 мг/мл, розчин оральний. 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. У цих випадках слід застосовувати препарат Логуфен[®], 100 мг/мл, розчин оральний.

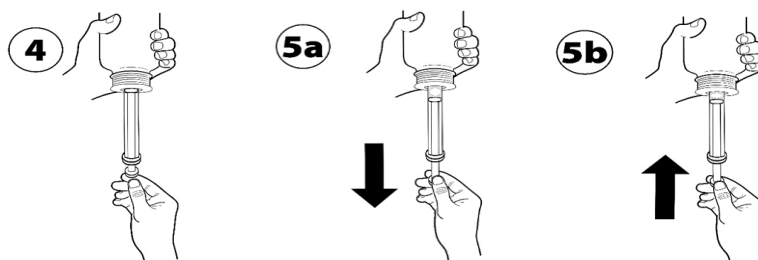
Метод застосування розчину орального

Дозування здійснюють за допомогою мірного шприца, що додається в упаковці. Шприц номінальної ємності 5 мл (відповідає 500 мг леветирацетаму) з поділкою 0,1 мл (відповідає 10 мг). Відміряну дозу розводять у склянці води (200 мл) або в пляшечці для годування.

Дозування розчину за допомогою мірного шприца:



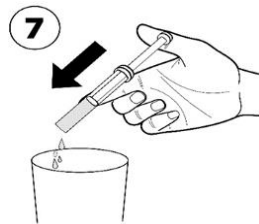
- Відкрити флакон (рис.1).
- При першому використанні вставити адаптер (перехідник) для шприца у шийку флакона (рис. 2).
- Вставити шприц в адаптер (рис. 3).



- Перевернути флакон дном догори (рис. 4).
- Набрати у шприц невелику кількість розчину, потягнувши поршень униз (рис. 5a).
- Видалити бульбашки повітря шляхом натиснення на поршень (рис. 5b).



- Наповнити шприц розчином, потягнувши поршень до поділки, що відповідає необхідній кількості розчину у мілілітрах (мл), призначеній лікарем (рис. 5с).
- Перевернути флакон дном донизу (рис. 6а).
- Вийняти шприц із перехідника (рис. 6b).



- Увести вміст шприца у склянку з водою або пляшку для годування, натиснувши поршень до упору (рис. 7).
- За необхідності, для досягнення необхідної дози (див. таблицю 2), повторити дії, зображені на малюнках 3–7.
- Випити повністю вміст склянки / пляшки для годування.
- Закрити флакон пластиковим ковпачком (адаптер для шприца залишається на місці).
- Промити шприц (у розібраному вигляді) водою.

Припинення лікування

У разі необхідності відміни лікування припинення прийому леветирацетаму рекомендується проводити поступово (наприклад, дорослим та підліткам з масою тіла від 50 кг зменшувати дозу на 500 мг двічі на добу кожні 2–4 тижні; немовлятам віком від 6 місяців, дітям та підліткам з масою тіла менше 50 кг слід зменшувати дозу не більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні; немовлятам віком до 6 місяців дозу слід зменшувати не більше ніж на 7 мг/кг двічі на добу кожні два тижні).

Діти.

Препарат Логуфен[®], розчин для орального застосування, можна призначати дітям віком від 1 місяця. Препарат не рекомендований для застосування дітям віком до 1 місяця у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності такого застосування. Безпека застосування препарату як монотерапії для дітей та підлітків віком до 16 років не встановлена.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) і дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 5

Класи систем органів за MedDRA	Частота побічних реакцій			
	дуже часто	часто	нечасто	рідко
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекції
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія, лейкопенія	Нейтропенія, панцитопенія, агранулоцитоз
З боку імунної системи				Реакція на лікарський засіб з еозинofilією та системними симптомами (DRESS-синдром), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію)
Розлади харчування та обміну речовин		Анорексія	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Гіпонатріємія
Психічні розлади		Депресія, ворожість/агресивність, тривожність, безсоння, нервозність/дратівливість	Спроби самогубства, суїцидальні думки, психотичні розлади, аномальна поведінка, галюцинації, гнів, сплутаність свідомості, панічні атаки,	Суїцид, розлади особистості, аномальне мислення, делірій

			емоційна лабільність/ зміни настрою, збудження	
З боку нервової системи	Сонливість, головний біль	Судоми, порушення рівноваги, запаморочення, летаргія, тремор	Амнезія, порушення пам'яті, атаксія, порушення координації, парестезія, розлади уваги	Гіперкінезія, дискінезія, хореоатетоз, порушення ходи, енцефалопатія, загострення нападів
З боку органів зору			Диплопія, розмитість зору	
З боку органів слуху та рівноваги		Вертиго		
З боку серця				Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Кашель		
Шлунково-кишкові розлади		Діарея, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі		Панкреатит
Гепатобіліарні розлади			Відхилення від норми результатів печінкових проб	Гепатит, печінкова недостатність
З боку нирок і сечовидільної системи				Гостре ураження нирок
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Екзема, свербіж, алопеція	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини			Міалгія, м'язова слабкість	Рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокінази в крові*
Загальні розлади		Астенія/ стомлюваність		

Травми, отруєння та процедурні ускладнення			Травми	
--	--	--	--------	--

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

Опис окремих побічних реакцій

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

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалось пригнічення кісткового мозку. Випадки енцефалопатії зазвичай виникали 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 при епілепсії. Результати щодо безпеки застосування препарату дітям, отримані у процесі 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 безпеки.

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 для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції у ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та заявнику через форму зворотного зв'язку веб-сайту: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона препарат зберігати не більше 28 днів.

Упаковка.

По 200 мл у скляному флаконі з кришкою з контролем першого відкриття; по 200 мл у скляному флаконі з кришкою, недоступною для відкриття дітьми. Кожен флакон у картонній упаковці разом зі шприцем-дозатором об'ємом 5 мл та адаптером для шприца.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Дата останнього перегляду.
02.07.2021 № 1327