

LOGUFEN®
TABLETS/UA
30281182000802C

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛОГУФЕН® (LOGUFEN®)

Склад:

діюча речовина: леветиретацетам (levetiracetam);
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить леветиретацетаму 250 мг або 500 мг;
допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкове покриття:
таблетки по 250 мг: Орадру (II) 85G68918 білий (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, поліетиленгліколь, лецитин);
таблетки по 500 мг: Орадру (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. Леветиретацетам.
Код АТХ N03AX14.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Леветиретацетам є похідним піролідону (S-енантіомер альфа-етил-2-оксо-1-піролідін-ацетаміду), за хімічною структурою відрізняється від відомих протиепілептичних лікарських засобів.

Механізм дії

Механізм дії леветиретацетаму недостатньо вивчений. На підставі проведених досліджень *in vitro* та *in vivo* припускають, що леветиретацетам не змінює основні характеристики нервової клітини і нормальну нейротрансмісію. Дослідження *in vitro* показали, що леветиретацетам впливає на внутрішньонейрональні рівні Ca²⁺ шляхом часткового пригнічення току через Ca²⁺-канали N-типу та зниження вивільнення Ca²⁺ з інтранейрональних депо. Він також частково нівелює пригнічення ГАМК- та гліцину-регульованого струму, зумовлене дією цинку та β-карболінами. Крім того, у процесі досліджень *in vitro* леветиретацетам 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) леветиретацетам 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 леветиретацетамом та білком синаптичних везикул 2A може частково пояснювати механізм протиепілептичної дії препарату.

Фармакодинамічні ефекти

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

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

Фармакокінетика.

Леветиретацетам характеризується високою розчинністю та проникністю. Фармакокінетика після 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 рівень препарату у плазмі крові можна передбачити, виходячи з пероральної дози леветиретацетаму, вираженої у міліграмах (мг) на кілограм (кг) маси тіла. Тому відстежувати плазмовий рівень леветиретацетаму немає потреби.

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

Дорослі та підлітки

Всмоктування

Леветиретацетам швидко всмоктується після перорального застосування. Абсолютна пероральна біодоступність близька до 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 разової 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 леветиретацетам, ні його основний метаболіт значним чином не зв'язуються з білками плазми крові (< 10 %). Об'єм розподілу леветиретацетаму становить від 0,5 до 0,7 л/кг, що приблизно дорівнює загальному об'єму води в організмі.

Метаболізм

Метаболізм леветиретацетаму 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 піролідонного кільця (1,6 % від дози), другий – внаслідок розміщення піролідонного кільця (0,9 % від дози). Інші невизначені компоненти становили лише 0,6 % від дози.

Взаємного перетворення енантіомерів леветиретацетаму чи його основного метаболіту в умовах *in vivo* не спостерігалося.

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

У культурі гепаточитів людини леветиретацетам мав слабкий вплив або ж зовсім не впливав на кон'югацію CYP1A1/2, SULT1E1 або UGT1A1. У високих концентраціях (680 мкг/мл) леветиретацетам сприяв слабку індукцію CYP2B6 та CYP3A4, однак у концентраціях, подібних до C_{max} після повторного перорального застосування 1500 мг 2 рази 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 леветиретацетаму з іншими речовинами малоімовірна.

Виведення

Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих становив 7 ± 1 годину і не залежав від дози, шляху виведення 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 виводилося лише 0,3 % дози.

Кумулятивне виведення зі сечею леветиретацетаму та його основного метаболіту становило 66 % та 24 % від дози відповідно в перші 48 годин. Нирковий кліренс леветиретацетаму та ucB L057 становить 0,6 мл/хв/кг та 4,2 мл/хв/кг відповідно, що свідчить про виведення леветиретацетаму шляхом гломерулярної фільтрації з подальшою реабсорбцією у канальцях і що основний метаболіт також виводиться шляхом активної канальцевої секреції додатково до гломерулярної фільтрації. Виведення леветиретацетаму 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 даній популяції (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

Видимий загальний кліренс леветиретацетаму та його основного метаболіту корелює із кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується коригувати підтримуючу добову дозу леветиретацетаму 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 % леветиретацетаму.

Порушення функції печінки

Кліренс леветиретацетаму не змінювався у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки. У більшості пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс леветиретацетаму був зниженим більш ніж на 50 % внаслідок супутнього порушення функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Педіатрична популяція

Діти віком 4–12 років

Після застосування разової дози (20 мкг/кг) дітям, хворим на епілепсію (віком від 6 до 12 років), період напіввиведення леветиретацетаму 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 мкг/кг/добу) у хворих на епілепсію дітей (віком 4–12 років) леветиретацетам всмоктувався швидко. C_{max} у плазмі крові 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.

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;
- первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів у дорослих і підлітків віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до леветиретацетаму або до інших похідних піролідону, а також до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
10.11.2023 № 1946
Ресестраційне посвідчення
№ UA/17411/01/01
№ UA/17411/01/02

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиепілептичні препарати

Клінічні дані, отримані за участю дорослих пацієнтів, вказують на те, що леветиретацетам не впливає на сироваткову концентрацію існуючих протиепілептичних препаратів (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, ламотриджин, габапентин і примідон), а вони, зі свого боку, не впливають на фармакокінетику леветиретацетаму.

Відсутні дані щодо клінічно значущої взаємодії лікарського засобу у пацієнтів дитячого віку, як і у дорослих, які отримували до 60 мкг/кг/добу леветиретацетаму.

Ретроспективна оцінка фармакокінетичної взаємодії у дітей і підлітків з епілепсією (віком від 4 до 17 років) підтвердила, що додаткова терапія з пероральним застосуванням леветиретацетаму не впливала на рівноважну сироваткову концентрацію карбамазепіну та вальпроату, які застосовували одночасно. Однак дані свідчать про те, що кліренс леветиретацетаму на 20 % вищий у дітей, які приймають ферментомісний протисудомні 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 леветиретацетаму. Однак концентрації цього метаболіту залишаються низькими.

Метотрексат

Повідомлялося, що одночасне застосування леветиретацетаму і метотрексату знижує кліренс метотрексату, що призводить до збільшення/подовження концентрації метотрексату в крові до потенційно токсичного рівня. Рівень метотрексату і леветиретацетаму в крові слід ретельно контролювати у пацієнтів, які отримують лікування двома препаратами одночасно.

Пероральні контрацептиви та фармакокінетична взаємодія з іншими препаратами
Леветиретацетам у добовій дозі 1000 мг не змінює фармакокінетику пероральних протизаплідних засобів (етинілестрадіолу і левоноргестрелу); ендокринні показники (рівень лютеїнізуючого гормону та прогестерону) не змінювалися. Леветиретацетам у добовій дозі 2000 мг не змінює фармакокінетику дигоксинолу і варфарину; значення протромбінового часу залишалися незмінними. Дигоксин, пероральні протизаплідні засоби й варфарин не впливають на фармакокінетику леветиретацетаму при одночасному застосуванні.

Проносні засоби

В окремих випадках повідомляли про зниження ефективності леветиретацетаму при одночасному застосуванні осмотичного проносного засобу макрогюлу з пероральним леветиретацетамом. Тому не слід приймати макрогюл перорально протягом однієї години до та протягом однієї години після прийому леветиретацетаму.

Їжа та алкоголь

Ступінь всмоктування леветиретацетаму не залежить від вживання їжі, але швидкість всмоктування дещо знижена у разі прийому під час їди. Немає даних про взаємодію леветиретацетаму з алкоголем.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність

Пацієнтам із нирковою недостатністю можуть потребувати корекції дози леветиретацетаму. 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 леветиретацетаму дуже рідко супроводжувалося гострим ураженням нирок, час до виникнення якого коливався від декількох днів до декількох місяців.

Зазальний аналіз крові

Були описані рідкі випадки зниження кількості клітин крові (нейтропенія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія) у зв'язку зі застосуванням леветиретацетаму, зазвичай на початку лікування. Рекомендується проводити повний аналіз 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. леветиретацетамом), відзначалися випадки суїциду, спроб суїциду, суїцидальних думок та поведінки. Метааналіз 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

Леветиретацетам може спричинити психотичні симптоми та порушення поведінки, включаючи дратівливість та агресивність. За пацієнтами, які приймають леветиретацетам, 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 відмінити лікування див. інформацію у розділі «Спосіб застосування та дози».

Застосрення нападів

Як і при застосуванні інших протиепілептичних лікарських засобів, застосування леветиретацетаму може зрідка збільшити частоту або тяжкість нападу. Про цей парадоксальний ефект найчастіше повідомляли протягом першого місяця після початку застосування леветиретацетаму або при підвищенні дози. Пацієнтам слід порадити негайно звернутися за консультацією до їхнього лікаря у разі загострення епілепсії. Наприклад, повідомлялося про відсутність ефективності або погіршення судом у пацієнтів з епілепсією, пов'язаною з мутаціями альфа-субодиниці 8 натрієвого потенціалзалежного каналу (SCN8A).

Подовження інтервалу QT на електркардіограмі (ЕКГ)

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

Діти.

Таблетки у формі таблеток не придатні для застосування немовлятам і дітям віком до 6 років. Наявні дані щодо 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.

Лікування леветиретацетамом потрібно переругнути, якщо жінка планує вагітність. Як і при застосуванні всіх протиепілептичних засобів, слід уникати раптової відміни леветиретацетаму, оскільки це може призвести до нападу судом, що може мати серйозні наслідки для жінки та ненародженої дитини. У разі можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки лікування деякими протиепілептичними 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 леветиретацетам (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 леветиретацетамом *in utero*. Однак історичні епідеміологічні дослідження (приблизно 100 дітей) не свідчать про підвищений ризик розладів або затримки розвитку нервової системи. Леветиретацетам можна застосовувати у період 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 леветиретацетаму. Під час вагітності спостерігалося зниження плазмової концентрації леветиретацетаму. Таке зниження найбільш виражене у III триместрі (до 60 % від вихідної концентрації до вагітності). Слід забезпечити належний клінічний нагляд за вагітними жінками, які отримують леветиретацетам.

Період годування груддю

Леветиретацетам проникає у грудне молоко жінки. Тому годування груддю не рекомендоване. Однак якщо леветиретацетам 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.

Леветиретацетам 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 із 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 леветиретацетам може мати гіркот присмак.

Добову дозу розподілити на 2 однакові дози.

Парціальні напади

Рекомендована доза для монотерапії (пацієнти віком від 16 років) та додаткової терапії є однаковою та зазначена нижче.

Усі показання

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

Початкова терапевтична доза становить 500 мг 2 рази на добу. Це початкова доза, що призначається у перший день лікування. Однак нижча початкова доза 250 мг 2 рази на добу може бути застосована лікарем на основі оцінки зменшення частоти судом порівняно з потенційними побічними реакціями. Ця доза може бути збільшена до 500 мг 2 рази на добу через 2 тижні.

Залежно від клінічної картини і переносимості препарату добову дозу можна збільшити до максимальної 1500 мг 2 рази на добу. Змінювати дозу на 250 мг або 500 мг 2 рази на добу можна кожні 2–4 тижні.

Діти віком від 6 років та підлітки (віком від 12 до 17 років) з масою тіла менше 50 кг

Лікар повинен призначати найбільш відповідну лікарську форму, дозування та форму випуску залежно від маси тіла, віку та дози. Інформацію щодо корекції дозування залежно від маси тіла див. у розділі «Діти».

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 мкг/кг 2 рази на добу кожні 2 тижні).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

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:

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

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

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

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	500 - 1500 мг 2 рази на добу
Легкий ступінь	50-79	500 - 1000 мг 2 рази на добу
Середній ступінь	30-49	250 - 750 мг 2 рази на добу
Тяжкий ступінь	< 30	250 - 500 мг 2 рази на добу
Термінальна стадія (пацієнти, які перебувають на діалізі ⁽¹⁾)	-	500 - 1000 мг 1 раз на добу ⁽²⁾

⁽¹⁾ У перший день лікування леветиретацетом рекомендується прийом навантажувальної дози 750 мг.

⁽²⁾ Після діалізу рекомендується прийом додаткової дози 250-500 мг.

Для дітей з нирковою недостатністю дозу леветиретацетаму необхідно коригувати відповідно до функції нирок, оскільки кліренс леветиретацетаму пов'язаний із функцією нирок. Ця рекомендація ґрунтується на дослідженні з участю дорослих пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Для підлітків, дітей та немовлят КК у мл/хв/1,73 м² можна розрахувати з огляду на концентрацію креатиніну в сироватці крові (мг/дл), використовуючи таку формулу (формула Шварца):

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

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

Таблиця 2
Рекомендації щодо корекції дози для дітей (віком від 6 років) та підлітків із порушеннями 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 леветиретацетаму (100 мг/мл).

⁽²⁾ У перший день лікування рекомендується застосувати навантажувальну дозу леветиретацетаму 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

Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки корекція дози не потрібна. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки кліренс креатиніну може не повною мірою відображати ступінь тяжкості ниркової недостатності. Тому, якщо кліренс креатиніну становить < 60 мл/хв/1,73 м², підтримуючу добову дозу рекомендується зменшити на 50 %.

Діти

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

Леветиретацетам у формі таблеток не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років. Цій групі пацієнтів бажано застосовувати леветиретацетам у формі орального розчину.

Крім того, наявні дозування таблеток не рекомендовано 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 заховорювання, надані у розділі «Показання». У всіх вищенаведених випадках слід розпочати лікування леветиретацетамом у формі орального розчину.

Монотерапія

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

Дані відсутні.

Підлітки (віком 16–17 років) із масою тіла від 50 кг із парціальними нападами з вторинною генералізацією або без такої, у яких вперше діагностовано епілепсію

Див. вище розділ «Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг».

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 леветиретацетам у формі орального розчину.

Дітям віком від 6 років оральний розчин леветиретацетаму 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.

Для усіх показань слід застосовувати найменшу ефективну дозу. Початкова доза для дитини або підлітка з масою тіла 25 кг повинна становити 250 мг 2 рази на добу, максимальна доза – 750 мг 2 рази на добу.

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

Див. вище розділ «Дорослі (≥ 18 років) та підлітки (12–17 років) з масою тіла від 50 кг» для усіх показань.

Допоміжна терапія для немовлят віком від 1 до 6 місяців

Немовлятам застосовують препарат у формі орального розчину.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

При передозуванні леветиретацетаму 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 % леветиретацетаму та 74 % первинного метаболіту).

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як назофарингіт, сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність і запаморочення. Профіль побічних реакцій, що наводиться, ґрунтується на узагальнюючому аналізі даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань. Ці дані доповнюються застосуванням леветиретацетаму у відповідних розширених відкритих дослідженнях, а також постмаркетинговим досвідом. Профіль безпеки леветиретацетаму зазвичай схожий у різних вікових групах (дорослі та 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 3 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	Дуже рідко
Інфекції та інвазії	Назофарингіт			Інфекція	
З боку крові та лімфатичної системи			Тромбоцитопенія, лейкопенія	Панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз	
З боку імунної системи				Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними проявами (DRESS), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний й 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, делірії	Обсесивно-компульсивні розлади
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, зляканий нейролептичний синдром*	
З боку органів зору			Диплопія, розмитість зору		
З боку органів слуху та рівноваги		Вертиго			
З боку серця				Подовження інтервалу QT на ЕКГ	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Кашель			
З боку травної системи		Біль у животі, діарея, диспепсія, блювання, нудота			Панкреатит
Гепатобіліарні порушення			Відхилення від норми результатів печінкових проб		Печінкова недостатність, гепатит
З боку нирок і сечовидільної системи					Гостре ураження нирок
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання	Алопеція, екзема, свербіж		Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформна еритема
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			М'язова слабкість, міалгія		Рабдоміоліз і підвищення рівня креатинфосфокі назви у крові*
Загальні порушення		Астенія/підвищена втомлюваність			
Травми, отруєння та ускладнення процедур			Травми		

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

**Під час постмаркетингового спостереження зафіксовано дуже рідкісні випадки розвитку обсесивно-компульсивних розладів (ОКР) у пацієнтів з ОКР або психічними розладами в анамнезі.

Опис окремих побічних реакцій

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

При проявах панцитопенії у деяких випадках спостерігалося пригнічення кісткового мозку.

Випадки енцефалопатії зазвичай спостерігалися на початку лікування (від декількох днів до кількох місяців) і були оборотними після припинення лікування.

Діти

Профіль побічних реакцій леветиретацетаму загалом схожий у різних вікових групах та при всіх затверджених показаннях епілепсії. Результати щодо безпеки застосування препарату дітям, отримані у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень, відповідали профілю безпеки леветиретацетаму 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 драгівливість (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 леветиретацетаму на когнітивні та нейропсихологічні показники у дітей віком від 4 до 16 років з парціальними нападами показала, що леветиретацетам 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 леветиретацетамом, агресивної поведінки, що визначалася стандартизовано і систематично, із використанням валідизованих засобів (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Контрольний список дитячої поведінки Ахенбах). Однак у пацієнтів, які отримували леветиретацетам у процесі довгострокового відкритого дослідження подальшого спостереження, у середньому не спостерігалося порушення поведінкових та емоційних функцій, зокрема показники агресивної поведінки не були гіршими за вихідний рівень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконадгляду за посиленнями: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 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.

KUSUM ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхиваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/
SP-289 (А), РІІСО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхиваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія.

Дата останнього перегляду: 13.08.2024.

LOGUFEN® TAB/UA/F

BHIWADI		PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME:	INSERT LOGUFEN® 250/500 MG TABLETS-UA	COUNTRY:	UKRAINE (UA)
MATERIAL CODE:	4002811	A/W CODE:	30281182000802C
SPECIFICATIONS: BIBLE			
DIMENSION: OPEN SIZE 280X565 MM, BOOKLET SIZE 40X50 MM, WITH GLUE PASTING			
SUPERSEDED A/W CODE:	30281182000802B	COLORS:	
REASON FOR CHANGE A/W:	SHELF LIFE+ TEXT VARIATION	BLACK	
NOTE: OLD ARTWORK SHIFT IN OBSOLETE FOLDER.			

Prepared by

Checked by

Approved by

KUMAR KUMAR PRINTERS PVT. LTD.
24, Sec - 5, IMT Manesar, Gurgaon
E-mail : kpp1@kumarprinters.com
Website : www.kumarprinters.com

SAGE No : FG-LL-00001739

Prepared By : UTKARSH

Checked By : UTKARSH

Proof Send : 21-08-2024